STUDIEN ÜBER MOTILITÄT UND RESORPTION AM ISOLIERTEN HÄMOPERFUNDIERTEN DARMSEGMENT

Christian Chaussy

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0067

AUS DEM INSTITUT FÜR CHIRURGISCHE FORSCHUNG
(Prof. Dr. Dr. h. c. Brendel)
AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Prof. Dr. Dr. h. c. Zenker)

STUDIEN ÜBER MOTILITÄT UND RESORPTION AM ISOLIERTEN HÄMOPERFUNDIERTEN DARMSEGMENT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian Chaussy
aus Swinemünde

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Kiese
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	13.6.1972

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung

B Methodik
- a Operative Vorbereitung und Präparation
- b Extracorporaler Kreislauf
- c Organbad und Lumenperfusion
- d Motilitätsaufzeichnung und Messung der Darmwandpotentiale
- e Auswertung der Meßkurven
- f Abnahme der Resorptionsproben
- g Temperatureinhaltung im System
- h Versuchsablauf
- i Messungen

C Ergebnisse

I. Vitalität und Kreislaufverhalten
1. Verhalten der Serumwerte
2. Sauerstoffverbrauch des Präparates
3. Gefäßwiderstand in Hypothermie
4. Einwirkung der Darmmotilität auf den mesenterialen Strömungswiderstand

II. Motilitätsverhalten
1. Restitution rhythmischer Abläufe
2. Einfluß der Versuchsdauer auf die Motilität
3. Motilitätsverhalten in Hypothermie
4. Aktivierungsenergien der Kontraktionsfrequenz
5. Intervallstreuung der Kontraktionsfrequenz in-vivo und während der Perfusion

7. Postoperative Störung der Motilität
8. Innendruck und Motilitätsstimulierung

III. Resorptionsmessungen
1. H_2O-Verschiebung in Hypothermie
2. Zuckerresorption und deren Aktivierungsenergien
a) Einbeziehung der Alterung des Präparates bei der Bestimmung der Aktivierungsenergien
b) Galaktoseresorption
c) Xyloseresorption

C Diskussion
a) Vergleichende Darstellung bisher angewandter Methoden
b) Diskussion der Methode
1. Präparation
2. Extracorporaler Kreislauf und Vitalität
3. Widerstandsverhalten
c) Motilitätsverhalten
d) Resorption

D Zusammenfassung

E Literaturverzeichnis

Einleitung

Die Schwierigkeiten, sichere Aussagen über Teilleistungen des Intestinums durch in-vivo Untersuchungen am Ganztier zu erhalten, führten zu zahlreichen in-vitro Modellen.

Der Versuch einer vaskulären Perfusion eines Darmsegmentes begann früh. Schon 1880 beschreibt Salvioli (111) eine Hämoperfusion mit defibriniertem Blut am Rattendarm, und gibt erste Ergebnisse über Motilität und Resorption. 1930 untersucht Roese (105) den Sauerstoffverbrauch eines isoliert perfundierten Darmsegmentes und gibt so erste Angaben über das metabolische Verhalten einer isolierten Hämoperfusion. 1938 erscheint von Carrel und Lindbergh das Buch 'The Culture of organs' (23) und beschleunigt die Untersuchungen an isoliert perfundierten Organen. Aufbauend auf den Erfahrungen einer verbesserten operativen Technik und dem Verstehen der physikalischen, physiologischen und biochemischen Prinzipien eines extracorporalen Kreislaufes etablieren sich extracorporal perfundierte Untersuchungsmodelle von Niere und Leber zur Abklärung physiologischen Verhaltens. Oehnell (94/95) beschreibt als erster eine systematische Untersuchung am isolierten, hämoperfundierten Hundedarmsegment, indem er das Verhalten passiver und aktiver Resorptionsvorgänge analysiert. Allerdings verwendet er gewaschene Rindererythrozyten zur Perfusion, da ihm eine homologe Blutperfusion (infolge der geringen mechanischen Resistenz von Hundeerythrozyten) technisch zu schwierig erschien. So lassen sich manche Erscheinungen, die Oehnell als Perfusionsschäden deutet, auf immunologische Vorgänge zurückführen. Erstaunlicherweise wird in den weiteren Jahren, im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen an Leber und Niere, die Hämoperfusion für Untersuchungen am Intestinum vernachlässigt. Vielmehr wendet man sich inkubierten Streifenpräparaten zu, deren physiologische Relevanz später diskutiert wird. In diesem Stadium bedeutet zumindest für die energetische Versorgung des Präparates die Methode von Fisher und Parson (40) einen Fortschritt. Hier wird durch die intraluminale Perfusion mit einer sauerstoffangereicherten Lösung dem Präparat Sauerstoff zugeführt. Erst mit Einführung der Herz-Lungenmaschine und dem Fortschritt in der Transplantationschirurgie, deren Interesse der Möglichkeit einer Transplantation intestinaler

Abschnitte galt (81), entstand erneutes Interesse an der vaskulären Perfusion eines Darmsegmentes.

In der vorliegenden Arbeit soll eine Methode zur extracorporalen homologen Hämoperfusion einer isolierten Darmschlinge beschrieben und deren Vitalität durch fortlaufende Untersuchungen belegt werden. Weiter soll an diesem Präparat das Verhalten aktiver (Motilität und Galaktoseresorption) und passiver Vorgänge untersucht werden und abgeklärt werden, inwieweit über die Bestimmungen der Aktivierungsenergien dieser Vorgänge Aussagen über Mechanismen und Zusammenhänge einzelner Prozesse möglich sind.

Methodik

Die Versuche wurden an 15 gesunden Bastardhunden beiderlei Geschlechts durchgeführt. Das mittlere Gewicht betrug 13 kg. 12 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren, bei freiem Zugang zu Wasser, Nahrung entzogen.

Operative Vorbereitung

Die Tiere erhielten ohne Prämedikation zu Versuchsbeginn 20 - 25 mg/kg Pentobarbital-Natrium * intravenös injiziert, wurden in Rückenlage auf den Op-Tisch gebracht und intratracheal intubiert.

Präparation der Darmschlinge

Über eine mediane Laparotomie wurde die Gefäßversorgung einer proximalen Jejunumschlinge aufgesucht und unter Denervierung und Entfernung der regionären Lymphknoten, Arterie und Vene des Segmentes bis zu den vasa mesenterialia cranialia freipräpariert. Nach Heparinisierung des Tieres mit 3 mg/kg Heparin ** wurde in der Schenkelbeuge die Arteria femoralis freigelegt und zum Auffüllen des extracorporalen Kreislaufes kanüliert. Anschließend begann die Resektion der Jejunumschlinge in einer Länge (entsprechend der Gefäßversorgung) von ungefähr 25 cm. Oral und distal wurden die Ansatzstücke der Lumenkatheter eingebunden. Um eine Ischämie des Präparates zu vermeiden, wurde über ein benachbartes Gefäß der segmentalen Arterie kanüliert und unter Einsetzen eines femoromesenterialen extracorporalen Bypasses die Arterie zentral abgesetzt. Die gleiche Methode der retrograden Kanülierung wurde bei der Vene angewandt. Nach Füllen des venösen Reservoirs der Herz-Lungen-Maschine über die Vena mesenterialis wurde der EKZ auf mesentero-mesenterialen Bypass umgeschaltet. Nach Ligatur und Durchtrennung des zentralen Venenstammes wurde das Präparat in das Organbad eingebracht. Das Darmsegment hing an den Lumen- und Gefäßkathetern freischwebend in der Badflüssigkeit.

Über die gelegten Femoralkatheter wurde das Versuchstier entblutet, um eine

* Nembutal, Deutsche Abbott GmbH., Ingelheim

** Heparin Novo, Novo Ind. GmbH., Pharmazeutika Mainz

Eigenblutreserve zur Auffüllung des EKZ zur Verfügung zu haben.

Extracorporale Zirkulation (EKZ)

Aufrechterhalten wurde die EKZ (Abb. 1) von einer Herz-Lungenmaschine zur Ganzkörperperfusion von Ratten (ausführlich beschrieben bei Mendler (86)). Der venöse Rückstrom erfolgte durch Schwerkraftdrainage, wobei die frei flottierende Venenwand als Kriterium für die venöse Saughöhe diente. Oxygeniert wurde mit einem Bubble-Oxygenator, der mit reinem O_2 kleinblasig durchströmt wurde. Von hier aus wurde das arterialisierte Blut durch ein arterielles Reservoir mit einer okklusiven Rollenpumpe über einen Wärmeaustauscher in den arteriellen Katheter gepumpt. Das arterielle Reservoir war mit 80 cm^3 Blut gefüllt, so daß sich bei Normothermie eine Kreislaufzeit von 5 - 6 min. ergab. So konnten keine bemerkenswerten Konzentrationsunterschiede im System entstehen. Leitwert für den extracorporalen Kreislauf war die Einhaltung physiologischer Druckwerte.

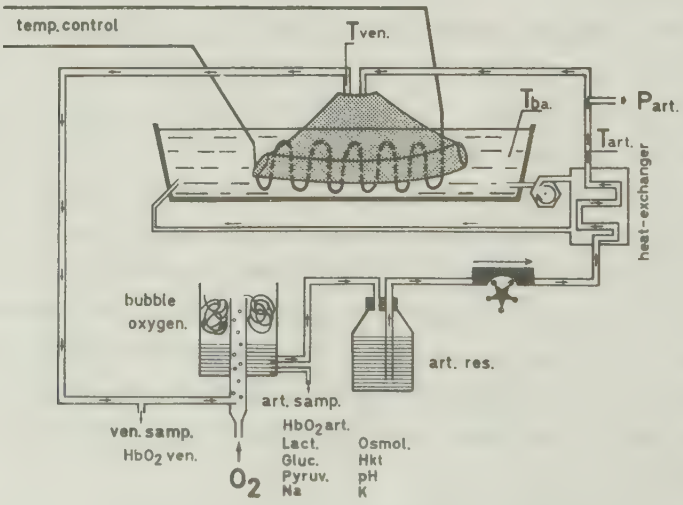


Abb. 1 Schematische Darstellung des extracorporalen Kreislaufes und der systemischen Temperaturregulierung.

Zur Beurteilung der extracorporalen Perfusion wurden folgende Meßwerte registriert:
Über die laufende Aufzeichnung der Umdrehungszahl der Rollenpumpe konnte zu jeder Zeit das aktuelle Perfusionsvolumen errechnet werden. Mit einem Statham-Element * wurden, im T-Schluß am arteriellen Katheter, die arteriellen Druckwerte aufgezeichnet. Während des Versuches wurde darauf geachtet, daß die mit dem System ermittelten individuellen mesenterialen Druckwerte um nicht mehr als ± 20 mmHg überschritten wurden.

Organbad und Lumenperfusion

Als Flüssigkeit für das Organbad wurde in den Versuchen 1 - 9 eine modifizierte Krebslösung nach Golenhofen (47) verwendet, während bei den Versuchen 10 - 15 eine glukosefreie Ringerlösung Anwendung fand. In beiden Fällen wurde Chloramphenicol (Paraxin (R)) hinzugegeben.
Entsprechend dem unterschiedlichen Versuchsanliegen konnte in den Versuchen 1 - 9 (Motilitätsverhalten) zur Lumenperfusion die oben beschriebene modifizierte Krebslösung (Glucose 200 mg%) angeboten werden, während bei den Resorptionsversuchen mit folgender Lösung intraluminal perfundiert wurde:

Na^+	137,5 mval/l
Cl^-	137,5 mval/l
D-Galaktose	9,0 g/l
D-Xylose	4,5 g/l
Polyäthylenglykol **	1,0 g/l
Polyäthylenglykol C_{14} ***	0,1 - 0,5 mC/l

Motilitätsaufzeichnung und Messung der Darmwandpotentiale

Zur Bestimmung der Motilität wurden die kontraktionsbedingten Änderungen des Innendruckes herangezogen. Diese intraluminalen Druckschwankungen wurden über ein Statham-Element als Δp_i kontinuierlich aufgezeichnet. Um ein Ver-

* Statham Laboratories Inc., Hato-Rey, Puerto-Rico
** Fa. Schuchart, München
*** Fa. New England Nuclear Radioactive Chemicals

legen des zum Statham führenden Katheters zu verhindern, wurde das Statham und der Katheter mit einer Perfusionspumpe (9 ml/min) durchspült (Abb. 2). Um eine Möglichkeit zur Regulierung des Basisinnendruckes und zum Druckausgleich bei zu großen Tonusänderungen des Präparates zu schaffen, wurde vom Lumeneinfluß ein Katheter zu einem Höhengefäß geführt. Über einen verstellbaren Widerstand ließ sich die Trägheit des Ausgleichsystems regulieren. Während der Resorptionsmessungen wurde der Basisinnendruck mit 15 cm H_2O konstant gehalten.

Zur Abnahme der elektrischen Darmwandpotentiale wurde eine Nadelektrode (15 mm Länge, 0,5 mm Durchmesser) als differente Elektrode in die Muskularis gestochen. Die indifferente Elektrode bestand aus einer Metallplatte, die in die Badflüssigkeit gehängt wurde. Aufgezeichnet wurden die Potentiale durch einen Direktschreiber (Hellige MR 76), teilweise auch oscilloskopisch (Tektronix mit Photoaufsatz).

Auswertung der Meßkurven

Zur Frequenzbestimmung wurden fortlaufend sämtliche Zeitintervalle vom Δ pi-Maximum zum folgenden Maximum auf den Meßkurven ausgewertet. Zur Ausschaltung von Artefakten und Unregelmäßigkeiten wurden Intervalle ausgeschlossen, die $< 1,5$ oder $> 0,75$ des momentanen Durchschnitts waren.
Das Mittel aller Intervalle eines Versuches von Kühlphase und Wiedererwärmung jeweils im Bereich von 1 ^{o}C wurde zur Berechnung der Kontraktionsfrequenz bei dieser Temperatur herangezogen.

Abnahme der Resorptionsproben

Für die Resorptionsversuche mußte ein System entworfen werden, das das kontinuierliche Absaugen der Resorptionsproben nach Ende der Inkubationszeit erlaubte. Wie aus Abb. 2 zu entnehmen ist, wurde von einer okklusiven Druck-Saugpumpe, die synchron gleiche Volumina förderte, aus dem Resorptionsreservoir Flüssigkeit in aboraler Richtung durch das Darmlumen zur Resorptionsabnahme gepumpt. Durch die synchron laufende Rollenpumpe entstanden intraluminal keine bemerkenswerten Druckänderungen, so daß auch während der Resorptionsmessung eine Motilitätsaufzeichnung möglich war.

Um für die Resorptionsproben gleiche Ausgangswerte zu haben, begann jede Resorptionsmessung mit einer 1,5minütigen Spülung mit Resorptionsflüssigkeit. Anschließend wurde die Resorptionslösung für 15 Min. bei konstanter Temperatur intraluminal belassen. Die Proben wurden nach dieser Expositionszeit, wie oben beschrieben, durch Absaugen gewonnen, wobei der Totraum des distalen Katheterendes verworfen wurde.

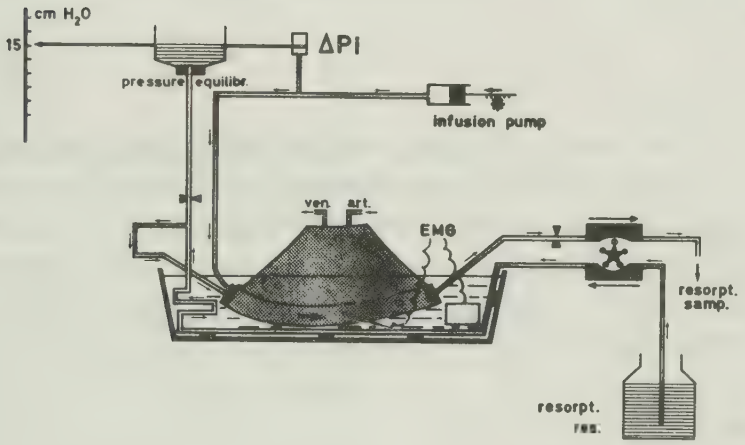


Abb. 2 Schematische Darstellung der Lumenperfusion und der intraluminalen Druckmessung. Regulierung des Basisinnendruckes über ein Höhengefäß.

Temperatureinhaltung im System

Während der Versuche mußte in allen Teilen des Systems die gleiche Temperatur herrschen (Abb. 1).

Die Badflüssigkeit wurde über eine Kupferwendel, die an eine Wärmkühlmaschine angeschlossen war, auf die erforderliche Temperatur gebracht. Mit einer

Kreiselpumpe wurde die Badflüssigkeit über den Wärmeaustauscher des Blutkreislaufes umgewälzt , so daß die Bluttemperatur jeweils der aktuellen Badtemperatur entsprach. Zur Anpassung der Lumenperfusionsflüssigkeit an die Aktualtemperatur des Systems wurde der Lumeneinlauf durch einen Wärmeaustauscher, der in der Badflüssigkeit lag, geführt. Die Einhaltung gleicher systemischer Temperaturen wurde über eine im venösen Katheter liegende Thermosonde * kontrolliert und fortlaufend als T ven aufgezeichnet. Dieser Wert war die Bezugsgröße für temperaturabhängige Vorgänge. Weiterhin wurde die arterielle Temperatur (T art.) und die Badtemperatur (T Bad) zur Kontrolle gemessen.

Versuchsverlauf

Die Versuchszeit wurde auf 3 Stunden festgelegt und bei allen Versuchen ein möglichst gleicher zeitlicher Ablauf eingehalten. Nachdem das Darmsegment in das Organbad eingebracht war, wurde 30 Minuten lang bei 37 °C perfundiert. Anschließend begann die Kühlung mit 0,3 °C/Min bis auf 21 °C. Diese Mindesttemperatur war nach ca. 90 Versuchsminuten erreicht. Von 21 °C wurde das System in gleicher Zeit auf 37 °C erwärmt.

Messungen

Bestimmungen im Vollblut

Der Hämatokrit (HKT) mit der Mikrozentrifuge [1] (5000 U/min. 5 min.)
Gesamt-Hb mit Cyanhämoglobinmethode [2].
Während des Versuches laufende Kontrolle der Glukosekonzentration mit einer Papierstreifenmethode (Dextrostix R)[3].
Im arteriellen und venösen Blut regelmäßig oxymetrisch die Hbo_2-Sättigung. [4]
Arterieller pH-Wert mit der Mikroelektrode nach Astrup. [5]

Bestimmungen im Serum

Serumelektrolyte flammenphotometrisch [2]
Serumosmolarität kryoskopisch [6]

* Firma Ellab, Copenhagen

Serumglukose enzymatisch [7]

Serumpyruvat (20)

Serumlaktat (55)

Bei Versuchsende wurden zusätzlich bestimmt:

freies Serumhämoglobin

Serumgalaktose [7]

Serumxylose [7] (104)

Bestimmungen in den Resorptionsflüssigkeiten

Galaktose [7]

Xylose (104)

Osmolarität [6]

1. Hawksley Micro Hematocrit Reader, London
2. Eppendorf, Netheler Hinz, Hamburg
3. E. Merck AG., Darmstadt
4. Hellige Oxymeter, Freiburg
5. Astrup Micro Equipment, Radiometer Copenhagen
6. Dr.-Ing. H. Knauer GmbH., Berlin
7. Biochemica, Boehringer Mannheim

Resorptionsmessungen

Um die absoluten Konzentrationsunterschiede zwischen angebotener Resorptionslösung und nach 15minütiger Expositionszeit erhaltener Resorptionsprobe zu erhalten, mußte die netto-Wasserverschiebung erfaßt werden können. Zu diesem Zweck wurde Polyäthylenglycol (PEG) als Volumenmarker verwendet. Um die Schwierigkeiten und Ungenauigkeiten der von Hyden (60) beschriebenen chemisch-analytischen Untersuchungsmethode des PEG zu vermeiden, wurde C_{14}-markiertes PEG verwendet. So errechnen sich die absoluten Konzentrationen, ohne Konzentrations- oder Verdünnungseffekt, wie folgt:

$$\text{Resorption in \%} = 100 - \left[\frac{100 \times (\text{Konz. Zucker End} \times \text{PEG}_{\text{Sta}})}{(\text{Zucker}_{\text{Sta}}) \times (\text{PEG}_{\text{End}})} \right]$$

wobei Sta - Konzentration in Standard/Resorptionslösung

End - Konzentration der entnommenen Lösung nach Exposition im Darm

Polyaethylenglykolbestimmung

Die Proben wurden zur Bestimmung der PEG-Konzentration folgendermaßen verarbeitet:

0,5 ml der Resorptionsflüssigkeit wurden mit 0,2 ml H_2O_2 30 %ig und 0,2 ml Perchlorsäure versetzt;
dann 30 Minuten bei 60 °C inkubiert. Nach Abkühlung wurden 9 ml Cellosolve und 10 ml PPO - Toluolscintillator hinzugegeben. Die Aktivität wurde in einem Packard Tri CARB (Modell 3003) * gezählt. Die Dauer der Einzelzählung betrug 10 Minuten.
Quenchkontrollen wurden mit externem Radiumstandard, internem C_{14}-Standard und mit der Kanalquotientenmethode durchgeführt.

Fehlerabschätzung bei der C_{14}-Polyäthylenglykolbestimmung

Es wurden zur Fehlererfassung Quenchberechnungen mit internem und externem Standard, sowie mit der Radiumpillenmethode durchgeführt. Dabei zeigte sich:

1. Die Streuung innerhalb der Temperaturkollektive lag bei Quenchberücksichtigung unverhältnismäßig hoch ($\sigma_{\bar{x}}$ = 1,36 bis 5,20).

2. Die unkorrigierten Mittelwerte parametergleicher Gruppen (gleiche Temperatur, gleiche Zeit) wiesen eine minimale Streuung auf ($\sigma_{\bar{x}}$ = 1,1 %).

3. Die Streuung von C_{14}-PEG-Doppelbestimmungen aus den gleichen Resorptionsproben hatte die geringste Breite, wenn kein Quench berücksichtigt wurde.

Hieraus wurde geschlossen, daß die Unterschiede der tatsächlichen Quenchs einzelner Proben zu dem der Standardlösung (= angebotener Resorptionslösung) kleiner waren als die mit sämtlichen Quenchbestimmungsmethoden eingehenden Fehler. Deshalb wurde auf eine Einberechnung der Quenchwerte bei der Ermittlung der Ergebnisse verzichtet.

* Fa. Packard Instruments

Galaktose- und Xylosebestimmung

Die Galaktose- und Xylosekonzentrationen der Resorptionsprobe wurden enzymatisch bestimmt und die Werte anschließend über den mit PEG errechneten Wasserfluß rechnerisch korrigiert. Zur Kontrolle des Systems wurde bei Versuchsende noch die PEG-Aktivität von Blut- und Badflüssigkeit kontrolliert.

Ergebnisse

Der folgende Ergebnisteil wird entsprechend dem Versuchsanliegen in drei Abschnitte gegliedert. Im ersten Teil wird mit Hilfe von Serumbestimmungen, Sauerstoffverbrauchsmessungen und Beobachtungen zum Kreislaufverhalten die Vitalität des hämoperfundierten Darmsegmentes zu dokumentieren sein.
Der zweite Abschnitt beschäftigt sich mit dem Motilitätsverhalten als einer aktiven Leistung des Darmes. Einerseits muß die Auswirkung des Versuchsablaufes auf diesen Vorgang untersucht werden, zum anderen ist die Frage zu klären, ob Mechanismen und Abhängigkeiten der Kontraktionsabläufe analysiert werden können. Inwieweit die Möglichkeit besteht, mit dieser Präparation Aussagen über aktive und passive Resorptionsmechanismen zu erhalten, wird im letzten Abschnitt behandelt.

Vitalität und Kreislaufverhalten

Aus Tab. 1 ist das Verhalten der Serumwerte während der 3stündigen Perfusion zu entnehmen.

Glukosekonzentrationen

In den Versuchen 1 - 9 wurde das Motilitätsverhalten untersucht. Hier konnte intraluminal Glukose angeboten werden. In diesen Versuchen zeigten die Blutglukosewerte über die Perfusionszeit nur geringe Schwankungen. In den Versuchen 10 - 15 (Untersuchung der Zuckerresorptionsleistung) hätte intraluminal angebotene Glukose die Galaktoseresorption beeinträchtigt (93). So mußte parenteral Glukose substituiert werden. Zur Kontrolle wurden während des Versuches Glukoseschnellnachweise mit Dextrostix^{R} durchgeführt. Durch die Ungenauigkeit der Methode und durch den erhöhten Bedarf bei kleinem zirkulierendem Volumen war es in den Versuchen 10 - 15 nicht immer möglich, die Glukosekonzentrationen konstant zu halten.

Laktat, Pyruvat

Die Laktatkonzentrationen entsprechen dem Verhalten im leberfreien Kreis-

Zeit	0 - 29 (min)	30 - 59	60 - 89	90 - 119	120 - 149	150 - 179
Glucose	91,5 ± 21,1 [mg-%]	78,2 ± 8,9	67,7 ± 8,9	69,5 ± 9,2	63,7 ± 7,6	48,4 ± 7,0
Lactat	233,3 ± 30,3 [Mol/ 100 ml VB]	264,2 ± 27,7	376,1 ± 34,8	424,8 ± 33,2	447,9 ± 54,8	493,8 ± 33,3
Pyruvat	8,7 ± 1.6 [Mol/ 100 ml VB]	10,3 ± 2,4	6,3 ± 1,4	8,3 ± 1,9	7,6 ± 2,1	8,3 ± 2,0
Osmolarität	298 ± 5 [mosm/l]	301 ± 5	301 ± 5	295 ± 4	299 ± 5	297 ± 6
Hämatokrit	30 /%/	30	31	29	30	29
K^+	3,57 ± 0,01 [mval/l]	3,19 ± 0,14	2,70 ± 0,23	3,06 ± 0,53	3,18 ± 0,67	3,48 ± 0,52
pH	7,29	7,28	7,31	7,29	7,25	7,30
pH (Rosenthal korrigiert)	7,29 ± 0,05	7,34 ± 0,05	7,44 ± 0,05	7,34 ± 0,04	7,29 ± 0,07	7,31 ± 0,05
Temperatur ca.	37 °C	31	28	33	35	37

Tab. 1 Verlauf der Serumwerte während der Hämoperfusion. VB = Vollblut. Temperaturangaben nur ungefähr, da die Kühlgeschwindigkeit von Versuch zu Versuch schwankte. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte.

lauf. Über die Versuchszeit ist eine beständige Zunahme der Laktatkonzentrationen festzustellen.
Die Pyruvatkonzentrationen zeigen in den 180 min keine signifikanten Veränderungen.

Serumelektrolyte und Osmolarität

Die Werte der Serum-Na-Konzentrationen zeigten während der Versuche keine bemerkenswerten Änderungen. Ebenfalls blieb die Serumosmolarität über die Versuchszeit konstant.
Die aus Tab. 1 zu entnehmende Zunahme der Streuung bei den Werten der K^+-Konzentrationen zeigen das unterschiedliche Verhalten während der Versuchszeit, wobei jedoch keine Tendenzen festzustellen waren.

pH-Werte

Die nach Rosenthal (108) korrigierten pH-Werte zeigen die typische bei Hypothermie auftretende Alkalose, die jedoch bei Wiedererwärmung voll reversibel ist (Tab. 1).

Venöse und arterielle Hb-O_2-Sättigung

Aus Tab. 2 a + b ist die HbO_2 Sättigung bei Kühlung und Erwärmung im arteriellen und venösen Blut zu entnehmen. Tab. 2 a zeigt, daß die arterielle Hb-O_2 Sättigung auch bei 20 °C mit im Mittel 95 % den Ausgangswerten entsprach.
Bei der venösen Hb-O_2 Sättigung zeigt Tab. 2 b das Ansteigen des Hb-O_2 bei 27 °C und 20 °C.

(1)

Versuch	11		12		13		14		15	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
37 °C	95 %	95 %	94 %	95 %	94,3 %	95 %	94 %	94 %	93 %	93,5 %
27 °C	-	95 %	97 %	95 %	95 %	98 %	96 %	94,2 %	96 %	95 %
20 °C	95 %		97 %		95,5 %		94 %		94 %	

Tab. 1 1. Gemessene Hb-O_2-Sättigung im arteriellen Blut während der Kühlung und Wiedererwärmung (a-Werte bei Kühlung; b-Werte bei der Wiedererwärmung)

2. Verhalten der venösen Hb-O_2-Sättigung während der Versuche. Gleiche Entnahmezeit wie oben.

(2)

37 °C	73 %	78 %	81 %	75 %	88 %	86 %	85 %	90 %	85 %	85 %
27 °C	-	85 %	91 %	86 %	94,5 %	92 %	91,5 %	91,4 %	93 %	91 %
21 °C	85 %		94,5 %		95,5 %		94,5 %		94 %	

Sauerstoffverbrauch des Präparates

Aus den Werten Hb-O_2 arteriell, Hb-O_2 venös, momentanes Gesamt-Hb und momentanes Perfusionsminutenvolumen wurde der Sauerstoffverbrauch berechnet. Bei Versuchsbeginn in Hypothermie wurde ein Sauerstoffverbrauch von im Mittel 1,15 ml/min und 100 g festgestellt. Dieser Wert konnte bei Versuchsende nach 3stündiger Hämoperfusion nahezu erreicht werden. Nach 180-minütiger Perfusion betrug der über die arterio-venöse Hb-O_2-Differenz bestimmte Sauerstoffverbrauchswert 89,9 $\pm$ 23,6 % des Ausgangswertes. Abb. 3, in der die Werte der Hb-O_2 Utilisation in Prozent der Ausgangswerte aufgetragen sind, zeigt zusätzlich eine starke Abnahme der Werte bei sinkenden Temperaturen. Bei 20°C betrug die Hb-O_2 Utilisation noch 5,42 % des Ausgangswertes.

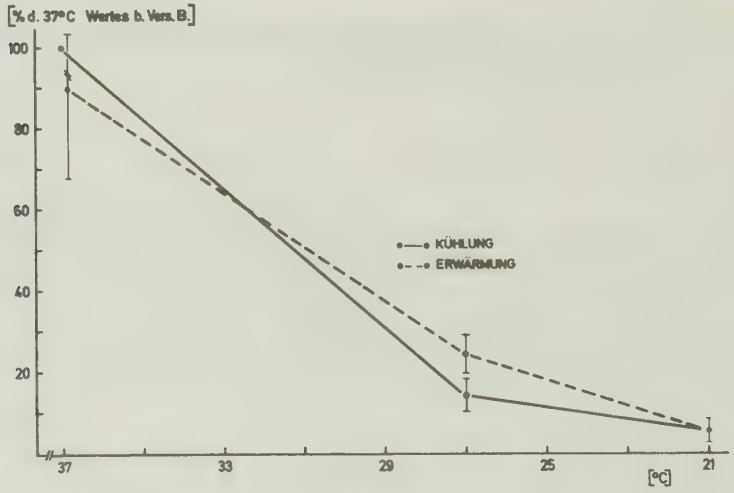


Abb. 3 Verhalten des Sauerstoffverbrauches (berechnet aus der arterio-venösen Hb-O_2 Differenz) bei Kühlung und Wiedererwärmung (Versuche 11 - 15).

Gefäßwiderstand des Präparates

Aus Abb. 4 ist das Verhalten der relativen Widerstandsänderungen bei Hypothermie zu entnehmen. Errechnet wurden die Werte aus p art. und dem über die Umdrehungszahl der Herz-Lungenmaschine erhaltenen Perfusionsvolumen. Es zeigt sich bei einsetzender Kühlung eine Widerstandsänderung, die weit über den Werten liegt, die auf Grund der Viskositätszunahme in Hypothermie zu erwarten wäre.

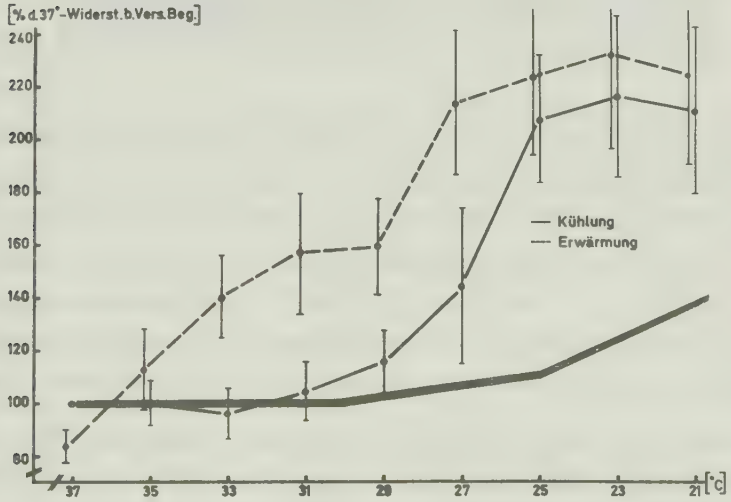


Abb. 4 Widerstandsverhalten des Organkreislaufs in Abhängigkeit von der Temperatur, Versuche Nr. 11 bis 15. Schraffiert die sich rechnerisch aus der zunehmenden Blutviskosität ergebende Widerstandserhöhung, nach REEMTSMA (97). Zwischen den beiden 21°C-Werten liegen 20 min Perfusionsdauer, in denen der Widerstand weiter anstieg. Die Widerstandswerte wurden in den jeweiligen Dilatationsphasen zwischen den Kontraktionen des Darmes ermittelt. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte $\delta_{\bar{x}}$.

In der Abb. 4 ist schraffiert der nach Reemtsma (97) berechnete Anstieg des Widerstandes durch die hypothermiebedingte Zunahme der Blutviskosität eingezeichnet.
Bei 21 °C erhöhte sich der Systemwiderstand auf 210 % des Ausgangswertes. Dieser Anstieg ist voll reversibel. Der Widerstandswert sank nach 3stündiger Perfusion auf einen 37 °C Wert von 84 % des Ausgangswertes.
Eine Erhöhung des Systemwiderstandes bei niedrigen Temperaturen auf 210 % verlangte eine Reduktion des Perfusionsvolumens um ca. 50 %, so daß sich im Strömungsbett durch die geänderte Volumenbelastung ebenfalls Viskositätsänderungen ergaben, die jedoch nicht berücksichtigt wurden.

Einwirkung der Darmmotilität auf den mesenterialen Strömungswiderstand

Abb. 5 a + b zeigt die Abhängigkeit des arteriellen Druckes P art. vom jeweiligen Kontraktionszustand des Präparates. Deutlich ist die Synchronisation zwischen Peristaltikwelle und Schwankung des arteriellen Druckes zu beobachten. Zur Berechnung des Widerstandsverhaltens wurden die arteriellen Druckwerte zwischen den peristaltischen Kontraktionswellen bei minimalem intraluminalem Druck verwendet, d. h. die Täler der in Abb. 5 a ersichtlichen intraluminalen Druckaufzeichnung. Durch die druckunabhängige Volumenkonstanz der Herzlungenmaschine entspricht der prozentuale Druckanstieg dem Widerstandsanstieg.

Der momentane Strömungswiderstand erhöhte sich bei spontaner Peristaltik um 5 - 15 %. Maximale Änderungen bis 40 % konnten bei hohen Innendruckspitzen beobachtet werden.

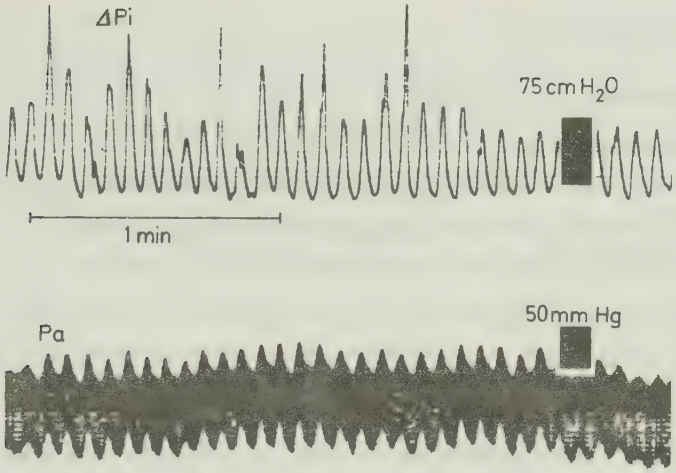
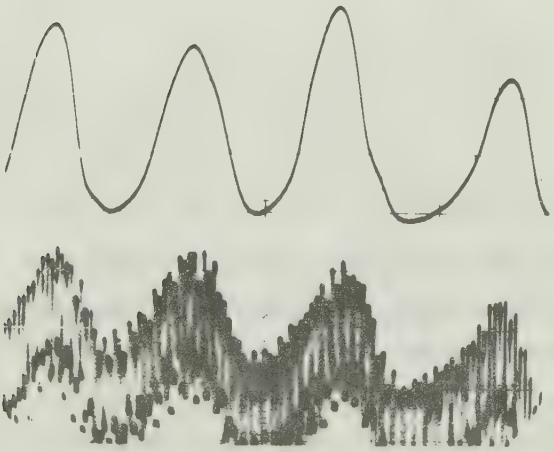


Abb. 5 a

Beeinflussung des arteriellen Perfusionsdruckes durch unterschiedlich starke Spontanmotilität. In Abb. 5 b sind zusätzlich in der arteriellen Druckaufzeichnung die schnellen Druckschwankungen der Rollerpumpe zu erkennen.

Abb. 5 b



Motilitätsverhalten

Restitution rhythmischer Abläufe

Intraoperativ und während der Manipulationen beim Anschluß im Organbad zeigten sich am Darmsegment pathologische Kontrakturformen. Bereits nach 10 - bis 15minütiger normothermer Hämoperfusion konnten schnelle, in aboraler Richtung 'huschende' Bewegungsabläufe beobachtet werden.

Bei Aufzeichnung des Innendruckes Δ P i zeigten sich zur gleichen Zeit, nach anfänglich unregelmäßiger Registrierung, rhythmische Verläufe der Druckschwankungen.

Koinzidierend mit der Restitution der Peristaltik konnten auch in der Elektromyographie die regelmäßigen Depolarisationen des Basisrhythmus aufgezeichnet werden, auf die sich, wie später ausführlich beschrieben, exzitatorische Depolarisationen (Spikes) aufsetzten.

Bei sämtlichen Präparaten stellte sich mit durchschnittlich 13 Kontr./min eine um 5 Kontr./min langsamere Frequenz ein, als für ein proximales Jejunumsegment zu erwarten wäre. Das Präparat, an dem die kontinuierliche Reizleitung vom duodenalen Schrittmacher unterbrochen war, zeigte eine langsamere Eigenfrequenz.

Einfluß der Versuchsdauer auf die Motilität

In Tab. 3 ist an Hand von 5 Versuchen das Verhalten der Kontraktionsfrequenzen über die Versuchszeit aufgezeichnet. Es zeigt sich, daß sich die Werte bei gleichen Temperaturen unabhängig von der Versuchsdauer entsprechen. Nach 3stündiger Perfusion zeigt der 37 ^{o}C Wert keine signifikante Abweichung vom normothermen Motilitätsverhalten bei Versuchsbeginn.

Selbst bei Perfusionszeiten von 5 Stunden, wie 2 Versuche zeigten, ließen sich keine signifikanten Änderungen im Frequenzverhalten des Präparates erkennen.

Diese Befunde ließen es zu, für die Beziehung Frequenz/Temperatur jeweils die Werte bei gleichen Temperaturen ohne Berücksichtigung der Perfusionszeit zu verwenden.

Tabelle 3: Gemessene mechanische Kontraktionsfrequenzen einiger Versuche während Kühlung und Wiedererwärmung. Die jeweilige Perfusionsdauer ist darunter in Minuten angegeben. Messung nur bei regelmäßiger Bewegung, Kriterien hierfür im Text.

Temp. 36,5/°C/	35,5	34,5	33,5	32,5	31,5	30,5	29,5	28,5	27,5
Versuch 12,3 1/min	12,0	10,2	9,9	8,8	8,3	8,1	-	-	5,9
46 [min]	43	51	54	56	57	58			70
1 12,7 1/min	12,0	10,5	9,8	9,8	-	9,5	7,8	-	7,0
164 [min]	149	147	146	144		143	142		135
Versuch 13,2 1/min	12,3	11,9	11,1	10,2	9,4	8,6	7,7		
51 [min]	55	57	59	61	64	65	67		
2	13,8	12,7	11,9	11,2	10,6	9,5	8,3	-	6,0
	167	163	159	155	151	147	144		130
Versuch 13,3 1/min	12,7	11,2	9,2	-	7,1	-	5,7		
52 [min]	55	58	61		66		69		
3 13,3 1/min	12,3	12,0	10,9	9,3	8,8	9,0	7,7	6,8	
115 [min]	113	110	107	104	102	100	98	95	
Versuch 13,7 1/min	11,4	11,5	9,5	9,6	-	5,6	5,2		
48 [min]	51	54	56	59		62	63		
4 13,1 1/min	12,4	11,0	10,6	9,3	8,8	8,7	8,2		7,0
165 [min]	148	147	145	144	143	142	141		137
Versuch 13,0 1/min	12,8	10,8	9,6	9,0	8,7	7,1	5,6		
22 [min]	25	28	29	31	33	34	36		
5	11,8	11,0	9,7	9,5	9,0	8,4	7,6	6,7	7,3
	72	70	67	65	63	61	59	57	55

Motilitätsverhalten in Hypothermie

Nach 30minütiger normothermer Perfusion und Restitution rhythmischer Motilitätsabläufe wurde mit konstanter Geschwindigkeit bis auf 21 °C gekühlt.

In allen Versuchen kam die mechanische Spontanaktivität des Präparates bei 26 ° - 28 °C zum Erliegen, während rhythmische BER-Depolarisationen in verringerter Intensität bis 23 ° - 24 °C nachzuweisen waren. Bei 21 °C zeigte das Präparat in keinem Fall mechanische oder elektrische Aktivitäten.

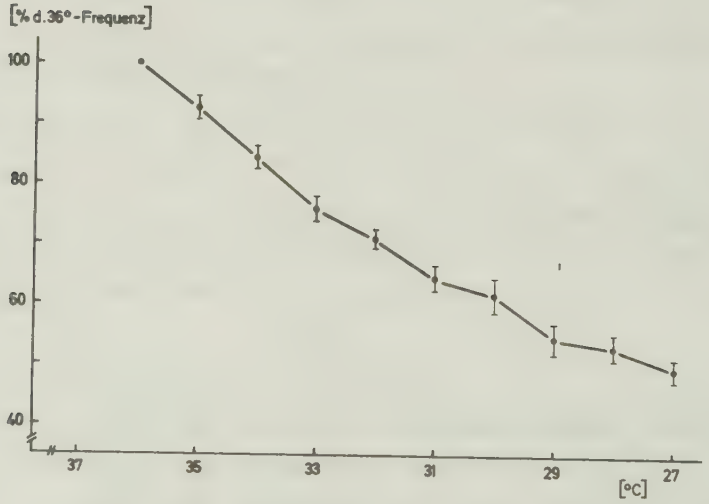


Abb. 6

Abhängigkeit der Kontraktionsfrequenzen von der Temperatur, angegeben in % des ersten 36 °C-Wertes. Angegeben sind die Mittelwerte der Versuche 1 - 15 und die mittleren Fehler der Mittelwerte. $\bar{x}$

Während der gleichschnellen Wiedererwärmung stellten sich in einigen Fällen schon bei 24 °C, also bei 2 ° - 3 °C tieferen Temperaturen rhythmische Peristaltikwellen ein.

Abb. 6 zeigt das Verhalten der Peristaltikfrequenz in den Versuchen 1 - 15 in % des ersten 37 °C Wertes, der als 100 % gesetzt wurde.
Mit einsetzender Kühlung nehmen die Kontraktionsfrequenzen beständig ab. Bei 27 °C ergibt sich eine Spontanfrequenz von 49,5 ± 2,2 % der Ausgangsfrequenz.

Aktivierungsenergien der Kontraktionsfrequenz am Darm

Abb. 7 zeigt den linearen Abfall der logarithmisch aufgetragenen Kontraktionsfrequenzen - der individuelle 37 °C Wert entspricht 100 % - gegenüber der reziproken absoluten Temperatur.

Dieser lineare Abfall beweist die Brauchbarkeit der Arrheniusschen Gleichung zur Beschreibung des Frequenz/Temperaturganges der Darmmotilität. Aus der Steigung dieser Geraden läßt sich nach Arrhenius die Aktivierungsenergie bestimmen.
Sie beträgt für die Motilität:

$$/^{u} = 15452 \text{ cal/mol}$$

Dieser Wert entspricht einem $Q_{10} = 2,34$.

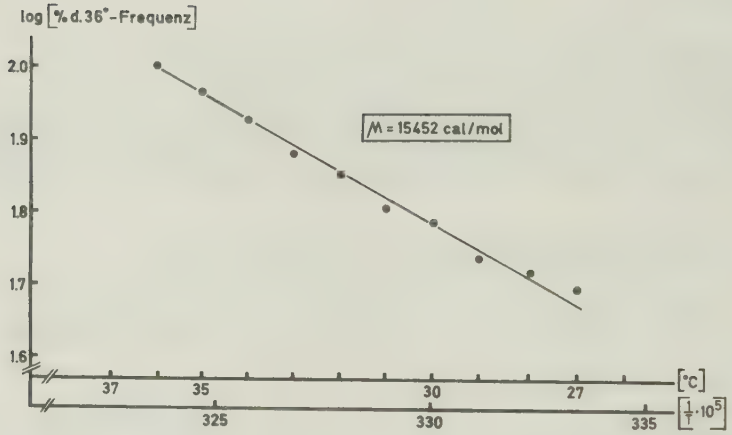


Abb. 7 Semilogarithmische Darstellung der Abhängigkeit Frequenz/Temperatur Versuche 1 - 15. Temperaturgleiche Frequenzwerte von Kühlung und Wiedererwärmung in einem Meßpunkt zusammengefaßt. Jeder Punkt ist das Mittel der Werte von ..,00 bis ..,99 °C. Die Kontraktionsfrequenz fällt in der Arrhenius'schen Darstellung linear ab. Parese unter 27 °C.

Intervallstreuung der Kontraktionsfrequenzen in vivo und während der Perfusion

Bei einem Versuch wurde ein Tier verwendet, dem 10 Tage zuvor eine Dehnungsmeßstreifensonde zur isometrischen Registrierung der Zirkulärmuskelkontraktionen implantiert worden war.

Die Parallelaufzeichnung der mechanischen Aktivität mit Dehnungsmeßstreifen und Δ Pi-Schwankungen waren deckungsgleich.

An diesem Präparat konnte ein Vergleich der Intervallstreuung der Kontraktionsfrequenz in vivo und während der Hämoperfusion durchgeführt werden.

Abb. 8 zeigt das Verhalten der Intervallstreuung im postoperativen Verlauf. Nach Unregelmäßigkeiten in den ersten 2 postoperativen Tagen restituiert sich die Kontraktionsfrequenz bis zum 4. postoperativen Tag auf die physiologische Schwankungsbreite.

Während der Hämoperfusion bei 37 ^{o}C ergibt sich eine nur gering über der physiologischen Schwankungsbreite liegende (Zeit)-Intervallstreuung der Kontraktionsfrequenzen.

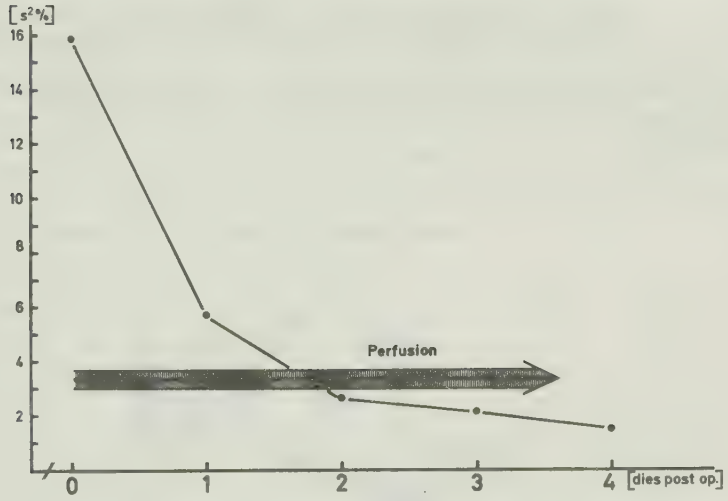


Abb. 8 Postoperative und perfusionsbedingte (Pfeil) Frequenzunregelmäßigkeit der Darmkontraktionen, dargestellt als Varianz s^2 der (Zeit-) Intervalle aufeinanderfolgender Kontraktionen in Prozent des jeweiligen mittleren Intervalls. Alle Werte stammen von ein und demselben Darmpräparat, das nach Abschluß der in-vivo-Experimente perfundiert wurde.

Synchronisation von Basisrhythmus, Aktionspotential und mechanischer Aktivität

In Abb. 9 läßt sich deutlich die Synchronisation der mechanischen und elektrischen Abläufe am Präparat erkennen. Bei den elektrischen Potentialen handelt es sich nicht um ein einzelnes Zellpotential, sondern die Aufzeichnung gibt ein lokales Summenpotential der Darmwand wieder. Die Abb. 8 zeigt bei der Aufzeichnung des elektrischen Potentialverlaufes die langsam ansteigende Depolarisation des Basisrhythmus, die dann koinzidierend mit der mechanischen Aktivität in die exzitatorische Depolarisation (spike) des Aktionspotentials übergeht.

In Abb. 10 ist die Phasenbeziehung beider Abläufe in einer x-y Darstellung aufgezeigt. Dargestellt sind 2 Kontraktionsabläufe mit phasengleichem BER und Spikeaktivität.

Abb. 9 und 10 Phasenbeziehung zwischen BER, Spikes und Δ Pi.

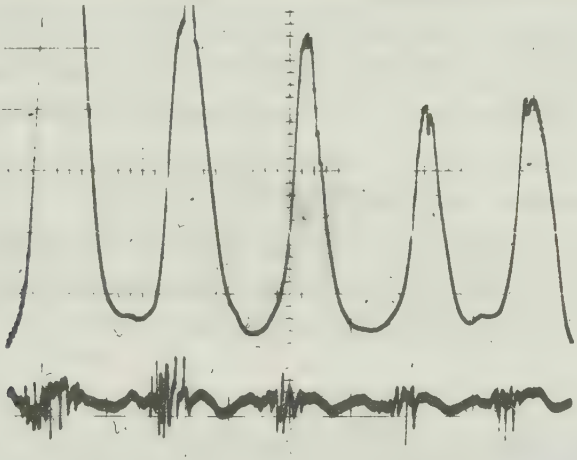


Abb. 9 Obere Spur Δ Pi, untere Spur EMG, AC-Verstärkung. Zeitachse: 1 Teilung gleich 2,4 sec. Die Spikes koinzidieren mit den Druckanstiegen, die Zahl der von der Elektrode erfaßten Aktionspotentiale entspricht grob den Druckamplituden.

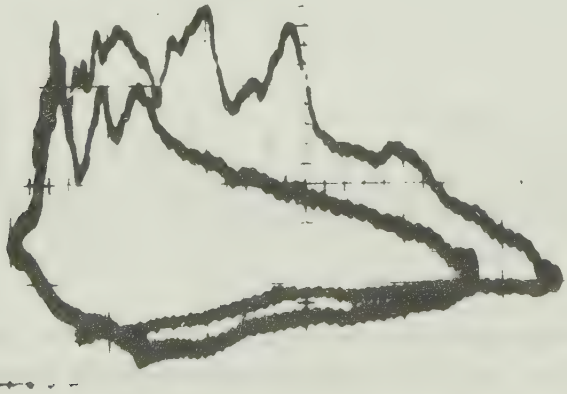


Abb. 10 Konstanz der Phasenbeziehung aufgezeichnet über eine x-y Darstellung. Ordinate EMG-Potential, Abszisse Δ Pi. Darstellung zweier Perioden (Umläufe im Uhrzeigersinn). Die Deckungsgleichheit zeigt die Konstanz der Phasenbeziehung von Praedepolarisation, Aktionspotential und Kontraktion.

Postoperative Störung der Motilität

Bei 3 Präparaten zeigte sich zeitweise die von Rinecker (102) beschriebene postoperative Störung der Motilität. Es traten systematische Abschwächungen jeder zweiten Kontraktion auf, die in Extremfällen zum Ausbleiben der Kontraktion führten. Daraus resultierte eine passagere, sprunghafte Halbierung der momentanen mechanischen Frequenzwerte.

Die BER-Depolarisationen traten während dieser Zeit in unveränderter Frequenz auf (Abb. 11). Im Falle der Frequenzhalbierung folgte nur jeder zweiten Depolarisation die mechanische Kontraktion.

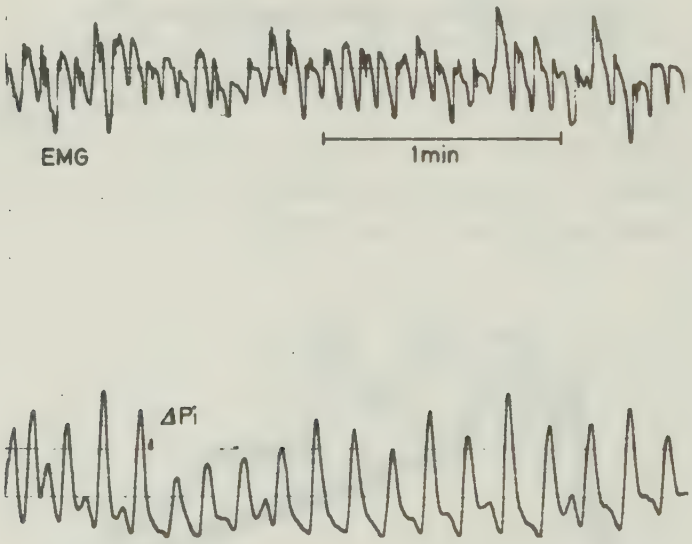


Abb. 11 Pathologische Abschwächung bzw. Ausfall jeder zweiten Kontraktion. In der oberen Spur die elektromyographische Registrierung des unverändert erhaltenen BER.

Weitere auffällige Frequenzanomalien traten in 2 Versuchen während der Kühlung auf. Zwischen 28 - 29 °C zeigte sich bei den BER-Depolarisationen und der mechanischen Aktivität ein Frequenzsprung, der zu einer Frequenzverdoppelung führte.

Innendruck und Motilitätsstimulierung

Erhöhte Innendrucke wurden von den Präparaten über lange Zeit bei gleichbleibender Motilität gut toleriert. So wurde von einem Präparat ein Innendruck von 55 cm H_2O - keine Resorptionsmessung - ohne Beeinträchtigung der mechanischen Aktivität geduldet.
Es zeigte sich, daß momentane Innendruckschwankungen kontraktionsauslösend wirken. Abb. 12 zeigt das Einsetzen der Peristaltik auf eine momentane Innendruckerhöhung nach Erliegen der Motilität in Hypothermie. Gleichzeitig ist die Restitution von Spikeaktivitäten auf den noch vorhandenen BER-Depolarisationen aufgezeichnet.

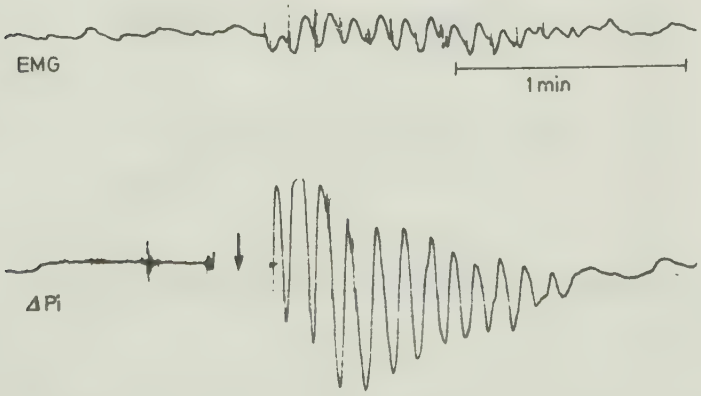


Abb. 12 Stimulierung der Motilität durch abrupte Innendruckerniedrigung (Pfeil) nach Sistieren in Hypothermie. Auch der zuvor nicht nachweisbare BER restituiert sich vorübergehend.

Resorptionsmessungen

H_2O-Verschiebungen in Hypothermie

Gemessen wurde die Netto-Blut-Lumen-Verschiebung des Wassers.
Bei Normothermie zeigte sich bei allen Versuchen ein lumenwärts gerichteter Nettostrom, der eine Verdünnung auf im Mittel 103,6 % des anfänglichen Volumens bedingte. Gemessen wurde eine Konzentrationsabnahme des Volumenmarkers.

Wie Abb. 13 zeigt, fand bereits bei 27 °C eine Umkehr der Strömungsrichtung statt, die eine Eindickung der dem Darm angebotenen Lösung bedingte. Bei 20 °C fand sich noch 95,3 % des Anfangsvolumens im Darmlumen.

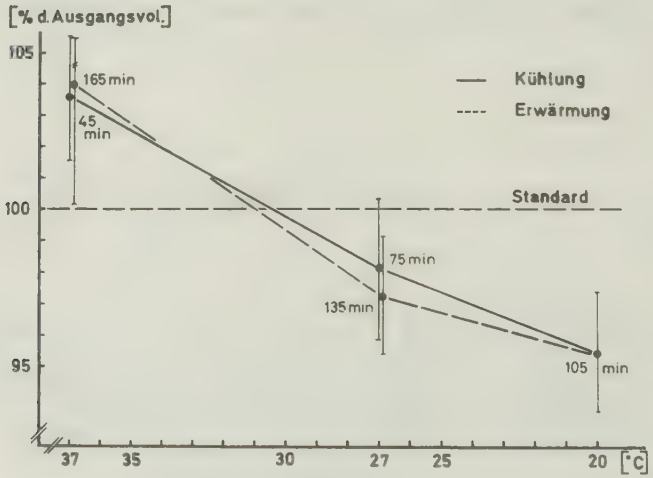


Abb. 13 Wasserverschiebung während der jeweils 15minütigen Expositionszeit in Abhängigkeit von der Temperatur. Angaben in % des Ausgangsvolumens. Der blut-lumenwärts gerichtete Nettofluß in Normothermie wechselt reversibel zu einer lumen-blutwärts gerichteten Verschiebung in Hypothermie (n = 6).
Angegeben sind die Mittelwerte und der mittlere Fehler des Mittelwertes.

Die Änderung der Volumenverschiebung war reversibel. Die Tendenz der Strömungsumkehr blieb auch bei Wiedererwärmung erhalten. Mit 104 % zeigte der 180-Min.-Wert eine nicht außerhalb des Fehlerbereiches liegende Abweichung vom Anfangswert.

Zuckerresorption und deren Aktivierungsenergien

Einbeziehung der Alterung des Präparates bei der Bestimmung der Aktivierungsenergien

Eine Schädigung des Präparates nach 3stündiger Perfusionszeit ist zu erwarten. Es wurde versucht, eine Grundfunktion des Alterungsprozesses aus den Werten vor und nach der experimentellen Einwirkung zu konstruieren.

Eine zeitlineare Verschlechterung der Resorptionsleistung wurde angenommen. Jeder gemessene Resorptionswert bei einer gewissen Alterung des Präparates ist dann mit dem Faktor F zu multiplizieren, der von der Größe 1 bei Versuchsbeginn auf die Größe

$$\frac{\text{Anfangsresorption } 37\,^{\circ}\text{C}}{\text{Endresorption } 37\,^{\circ}\text{C}}$$

bei Versuchsende ansteigt.

$$F = -\frac{\text{Entnahmezeit}}{\text{Endzeit}} \times \left[\frac{\text{Anfangsresorption}}{\text{Endresorption}} - 1\right] + 1$$

In der logarithmischen Darstellung entspricht diese Korrektur einer Verschiebung des 21 °C Resorptionswertes entlang der Ordinate um die halbe Distanz des Anfangs-37°C-Wertes vom End-37°C-Wert. Das heißt, μ kann in der semilogarithmischen Darstellung aus der Steigung der Winkelhalbierenden zwischen Abkühlungs- und Wiedererwärmungsresorptionswerten berechnet werden.

Galaktoseresorption

Abb. 14 zeigt das Verhalten der über den Wasserflux korrigierten Werte der Galaktoseresorption in % des ersten 37 °C-Wertes. Es zeigt sich eine starke

hypothermiebedingte Abnahme der Resorptionsleistung für Galaktose bis zu 18,2 % ± 3,1 des Ausgangswertes bei 20 °C. Nach 180 min Versuchszeit wurde 74,2 ± 1,0 % der Anfangsresorptionsleistung erreicht.

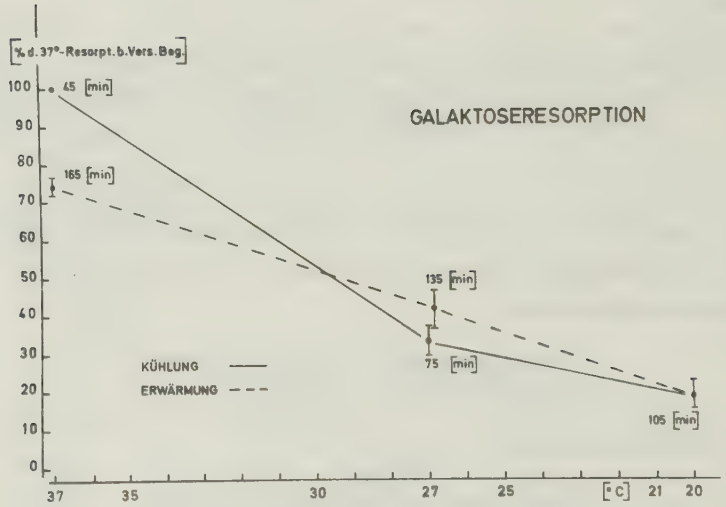


Abb. 14 Galaktoseresorption in % des ersten 37°C-Wertes bei unterschiedlichen Temperaturen (n = 6).

Für die Aktivierungsenergie der Galaktoseresorption ergab sich (Abb. 15)

$$\mu = 16164 \text{ cal/mol}$$

das entspricht einem Q_{10} von 2.4.

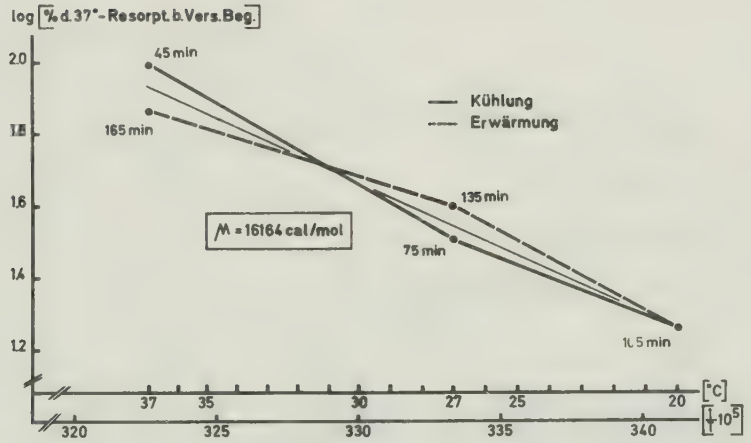


Abb. 15 Galaktoseresorptionswerte (bezogen auf den ersten 37 °C-Resorptionswert) in Abhängigkeit zur reziproken absoluten Temperatur (Arrhenius'sche Darstellung). Versuche 10 - 15 in semilogarithmischer Darstellung.

Xyloseresorption

Abb. 16 zeigt das Verhalten der Xyloseresorption in Abhängigkeit von der Temperatur. (Werte ebenfalls über die Wasserverschiebung korrigiert.) Die Werte sind bezogen auf den 37 °C-Wert bei Versuchsbeginn. Es zeigt sich eine, verglichen mit der Galaktoseresorption geringe Abnahme der Resorptionsleistung in Hypothermie. Bei Versuchsende weist der 37 °C-Wert mit 66,1 ± 3,5 % des Ausgangswertes auf eine speziell für die passiven Resorptionsmechanismen auftretende Schädigung durch die 180minütige Perfusion hin. Dieser Wert wurde zur Bestimmung der Aktivierungsenergie nicht berücksichtigt.

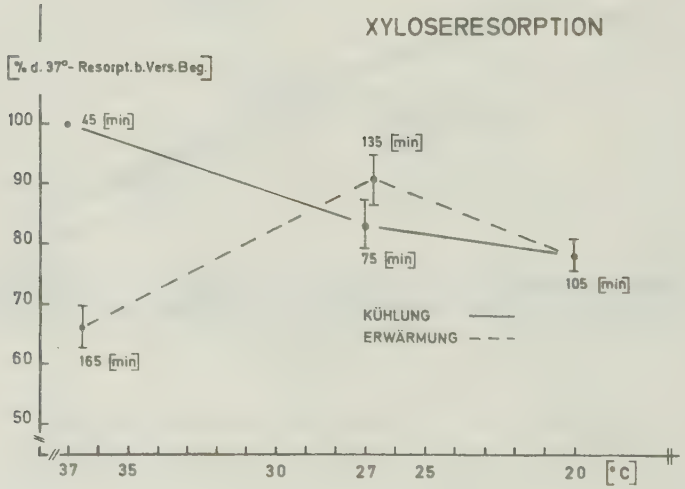


Abb. 16 Verhalten der Xyloseresorption in % des ersten 37 °C-Wertes während Kühlung und Wiedererwärmung (n = 6).

Über die Steigung der in der semilogarithmischen Darstellung (Abb. 17) erhaltenen Geraden ergibt sich nach der Arrhenius'schen Gleichung für die Aktivierungsenergie der Xyloseresorption ein μ = 2765 cal/mol, entsprechend einem Q_{10} von 1,20.

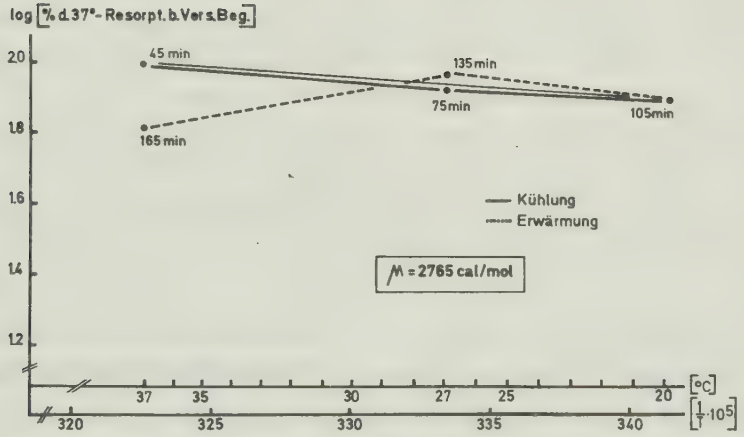


Abb. 17

Xyloseresorptionswerte (bezogen auf den ersten 37 °C-Resorptionswert) in Abhängigkeit zur reziproken absoluten Temperatur (Arrhenius'sche Darstellung). Versuche 10 - 15 in semilogarithmischer Darstellung.

Diskussion

Bei der Diskussion einer neuen Methode ist die Besprechung etablierter Untersuchungsverfahren unumgänglich. In Tab. 5 soll ein Überblick über die zahlreichen methodischen Ansätze zur Untersuchung physiologischen Verhaltens im Intestinalbereich gegeben werden. Eine Besprechung des einzelnen speziell angewandten Versuchsaufbaues kann nicht Aufgabe dieser Arbeit sein. Hier können nur Vor- und Nachteile diverser Methoden pauschal aufgeführt werden.

Untersuchungen der Motilität begannen mit rein descriptiven Beschreibungen grob faßbarer Bewegungsabläufe (44, 113). Eine quantitative relevantere Aufschlüsselung des Frequenzverhaltens konnte durch die Ballonsondenmethode erreicht werden (26, 57, 123). Um die Störungen, die durch Spannungsbelastung an der Darmwand (ausführlich später besprochen) entstehen, zu vermeiden, werden Druckmessungen in vivo meist mit offenen Kathetern durchgeführt (25, 45). Zumeist für Motilitätsuntersuchungen am Menschen wurde die Röntgenkinematographie entwickelt (106, 115, 118). Hier begrenzt die Strahlenbelastung Untersuchungen über längere Intervalle. Radiotelemetriekapseln (39, 85) können nur schwer mit Hilfe von Röntgenaufnahmen lokalisiert werden und geben während der Passage nicht Werte von definierten Darmabschnitten über längere Meßzeiten. Mit der Anwendung von Induktionsspulen (82) und Dehnungsmeßstreifen (9, 10, 38, 64, 65, 66, 83, 90, 91, 92, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 122) konnte am Versuchstier nun über längere Zeit eine reproduzierbare Frequenzanalyse definierter Darmsegmente durchgeführt werden.

Diesen in-vivo Untersuchungen standen in-vitro Methoden gegenüber (47, 48), deren Vorteil in der leichten Zugänglichkeit der Präparate besteht. Hier lassen sich Milieu- bzw. Parameteränderungen ohne Berücksichtigung des Makroorganismus durchführen. Als Nachteil all dieser isolierten in-vitro Präparate ist die metabolisch unphysiologische Situation zu betrachten.

Auch bei Untersuchungen über das Resorptionsverhalten sind zwei methodische Ansätze zu verfolgen (Tab. 5). Einerseits bei den in-vivo Methoden der Versuch, durch die Erhaltung der Kontinuität und der natürlichen Versorgungs-

Untersuchungen am Darm (Tab. 5)

Motilität

In-vivo Untersuchungen

1. Bauchfenster (visuelle Beobachtung) (44, 113)
2. Exventrierte Darmschlinge (13)
3. Ballonsonde im Darmlumen (26 , 57, 123)
4. Druckmessung mit offenen Kathetern (25, 45)
5. Röntgenkinematographie und Bildwandler (106, 115, 118)
6. Radiotelemetrie (39, 85)
7. implantierte Induktionsspulen (82) und Dehnungsmeßstreifen (9, 10, 38, 64, 65, 66, 83, 90, 91, 92, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 122)

In-vitro Untersuchungen

1. Streifenpräparat (47, 48)
2. Inkubierte, isolierte Darmschlinge (16, 17, 72)

Resorption

In-vivo Untersuchungen

1. Sondenverfahren (42, 128)
2. Exventrierte Darmschlinge (30, 125)
3. In-situ Perfusion (50, 51, 56)

In-vitro Untersuchungen

1. Epithelverband (29, 36)
2. 'everted sac' Technik (1, 33, 40, 130, 131)
3. Extracorporale Perfusion (79, 127, 129)
4. Extracorporale Hämoperfusion (4, 61, 71, 94, 95, 109)

wege physiologisches Verhalten abzuklären (Tab. 5). Zum anderen durch in-vitro Methoden mit einer leicht zugänglichen Präparation Aufschluß über Mechanismen und Abhängigkeiten zu erhalten.

Eine Bestimmung z. B. der Aktivierungsenergien einzelner Leistungen des Intestinums ist nur an isolierten in-vitro Präparaten möglich. Eine Ganztierunterkühlung würde eine Beeinflussung sämtlicher Leistungen des Organismus bedingen, deren Einfluß auf den zu untersuchenden Vorgang am Darmsegment nicht in jedem Falle meßbar wäre. Eine definierte Aussage über spezielle Funktionsänderungen in Hypothermie ist daher durch in-vivo Untersuchungen nicht zu erhalten.

Die Nachteile eines nicht vaskularisierten in-vitro Präparates bei Resorptionsmessungen werden von einigen Autoren behandelt (80, 96). Bei Streifen- und 'everted - sac' Präparaten müssen alle resorbierten und sezernierten Substanzen, im Gegensatz zu den normalen Transportwegen, die ganze Darmwand passieren. Einflüsse von Darmmuskulatur und Serosa, die selbst eine hohe resorptive Kapazität besitzt, auf die Transportprozesse sind nicht abschätzbar und müssen in Kauf genommen werden. Weiter kommt es durch den unterbrochenen Abtransport zu einem unphysiologischen Substratstau resorbierter und metabolisierter Substanzen in den Darmepithelien. Dieser Stau ist in der Lage, hohe hydrostatische Drucke bzw. Diffusionsgradienten aufzubauen. Dadurch können Transportvorgänge vorgetäuscht werden, die durch Überlagerung von Diffusionsströmen bedingt sind und nicht dem physiologischen Verhalten entsprechen (50, 77).

Deskriptive anatomische Untersuchungen über die Anordnung der Gefäße in der Mukosa und den Villi des Darmes (59, 63) lassen die Möglichkeit von Austauschvorgängen durch ein 'Haarnadelgegenstromprinzip' wahrscheinlich erscheinen. Mit radioaktiven Auswaschmethoden (Kr^{85}) konnte ein solcher 'Gegenstromaustausch' nachgewiesen werden.

Dieses Prinzip hat eine nicht unwesentliche Bedeutung für Resorptionsvorgänge (84). Das Übertreten einer Substanz vom Lumen in das subepitheliale 'Netz-

werk der Villi' (84) erhöht die venöse Konzentration, so daß eine arterio-venöse Konzentrationsdifferenz resultiert. Durch diesen Diffusionsgradienten kommt es zu einem extravasalen Flux in die zentrale Arterie. Mit dem arteriellen Blut wird die resorbierte Substanz wieder zu den Spitzen der Villi transportiert. Ein solches 'Rezirkulations-Prinzip' wird die Resorptionsrate beeinflussen.

In nicht durchbluteten Präparaten bleibt dieser Mechanismus unberücksichtigt.

Diskussion der Methodik

Präparation

Durch die retrograde Kanülierung konnte eine warme Ischämiezeit vermieden werden, die in anderen Methoden teilweise zu initialem Widerstandsanstieg und Ödemen führte (71, 94, 95). Bei der Präparation des Segmentes sollten die Lymphgefäße glatt durchtrennt werden, um einen sicheren Abfluß zu gewährleisten. Lee (78, 79) beschreibt bei in-vitro Präparaten massive Ödeme infolge Lymphstauung. Als weitere Ausbaumöglichkeit unserer Versuchsanordnung erscheint eine Kanülierung der Lymphgefäße aussichtsreich, um eine Separierung der Resorptionswege diverser Substrate zu erreichen.

Bei Motilitätsaufzeichnungen über die Innendruckschwankung ist eine Präparatlänge von 25 cm geeignet. Wenn angenommen wird, daß die Eigenfrequenz der Darmmuskulatur von ca. 18 Kontraktionen/min am Duodenum (100, 112) kontinuierlich über etwa 4,5 m Darmlänge auf ca. 11 Kontraktionen/min am terminalen Ileum (100, 107) absinkt, ergibt sich eine Eigenfrequenzerniedrigung von 0,2/ (min und 10 cm). Am Präparat lagen die Eigenfrequenzen des oralen Endes, das ein stabiles Erregungsquellgebiet etabliert, also nur ca. 0,5/min höher als die des aboralen Endes. Bei dieser geringen Differenz ist eine Überlagerung von Druckschwankungen auszuschließen.

Extracorporaler Kreislauf

In einigen Untersuchungen am Hundedarm wurden zur Hämoperfusion gewaschene Hammel- oder Hundeerythrozyten verwendet, da eine Perfusion mit Hunde-

erythrozyten auf Grund ihrer geringen mechanischen Resistenz zu schwierig erschien (94, 95). In unseren Versuchen zeigte sich mit 56 mg% Serum - Hb. bei Versuchsende ein recht geringer Hämolysewert, wobei die Möglichkeit besteht, diesen Wert durch Optimalisierung des Kathetersystems und durch ein größeres arterielles Reservoir zu verbessern. Die Größe des arteriellen Reservoirs und somit die Anzahl der Blutumwälzungen pro Minute (in unserem Fall 25 - 35/min) kann auf die Versuchsdauer und die Art der Serumuntersuchungen abgestimmt werden (leichtere Meßbarkeit kleiner arterio-venöser Differenzen durch Aufaddition in mehreren Umläufen).

Bei den Motilitätsversuchen konnte der Bedarf an Glukose durch intraluminales Angebot einer 0,2%igen Glukoselösung abgesättigt werden. Die Abhängigkeit der Galaktoseresorption von der Glukosekonzentration (29, 41, 93) ließ es in den Resorptionsversuchen nicht zu, intraluminal Glukose anzubieten. Die parenterale Substitution gestaltete sich schwierig. Bei durchgehender normothermer Perfusion kann der Glukoseverbrauch pro Zeiteinheit in etwa berechnet und die benötigte Menge über eine Perfusionspumpe ständig zugeführt werden. Dagegen ist in Hypothermieversuchen durch den ständigen Wechsel der metabolischen Aktivitäten und des Perfusionsvolumens (Abnahme durch hypothermiebedingten Widerstandsanstieg) eine konstante Zugabe von Glukose nicht durchführbar. Hier wird sich eine größere Streuung der Werte nicht vermeiden lassen.
Bei längeren Versuchszeiten kann ein Ansteigen des Laktats auf zu hohe Konzentrationswerte durch ein größeres Perfusionsvolumen, d. h. durch ein größeres arterielles Reservoir, verhindert werden.

Als wichtiges Kriterium für die Vitalität des Präparates kann das Erreichen der initialen Sauerstoffverbrauchswerte nach 3stündiger Perfusion angesehen werden. Mit einem O_2-Verbrauch von 1,15 ml/min und 100 g werden physiologische Werte (68) erreicht.

Der starke Abfall der HbO_2-Utilisation in Hypothermie deckt sich sicher nicht mit den Werten über den Realverbrauch. Befunde bei Ganzkörper- und Organkühlung ergeben Werte von 16000 cal/mol, also um die Hälfte kleinere Aktivierungsenergien, als wir ermittelten.

Bei niedrigeren Temperaturen nimmt die physikalische Löslichkeit des Sauerstoffs im Perfusionsmedium stark zu. So ist bei hohen Sauerstoffdrucken am Oxygenator zu erwarten, daß das Präparat in Hypothermie bedeutend mehr physikalisch gelösten Sauerstoff ausnützt, als es bei 37 °C der Fall ist. So gibt der über die arteriovenöse HbO_2-Differenz bestimmte Sauerstoffverbrauch in Hypothermie keine Auskunft über den Realsauerstoffverbrauch.

Gefäßwiderstand

Verhalten in Hypothermie

Eine Zunahme des Strömungswiderstandes in Hypothermie ist für den Intestinalbereich beschrieben (5, 31, 110).

Ein Anstieg bei 20 °C auf 210 % des Ausgangswertes erklärt sich ebensowenig durch Einflüsse der temperaturabhängigen Viskositätszunahme, wie durch die Schergradabnahme bei um 50 % verringertem Perfusionsvolumen. Allerdings würden diese Faktoren eine bedeutend größere Rolle bei Hämatokritwerten von 40 - 45 % spielen (97).

Inwieweit dieser Widerstandsanstieg in Hypothermie, der auch an anderen Organen festgestellt werden kann (87, 88, 124) durch eine verstärkte Ausschüttung vasopressorischer Substanzen oder durch eine mögliche direkte Kältewirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur (46) bedingt ist, liegt außerhalb der Aussagekraft dieser Arbeit.

Der auf 84 % verminderte Widerstandswert bei Versuchsende läßt sich nur theoretisierend auf eine reaktive Vasodilatation zurückführen. Möglich erscheint auch eine durch leichte hypoxische Schädigung bedingte Abnahme des Strömungswiderstandes (11).

Einfluß der Motilität

Die starke Abhängigkeit des Gefäßwiderstandes von Peristaltikaktivität und Tonus (Abb. 5) der Darmmuskulatur läßt die überraschend geringe Wirkung mancher vasoaktiver Substanzen auf die Intestinaldurchblutung erklären (62). So zeigt Haddy

et al. (52) daß der direkte vasokonstriktorische Effekt von Adrenalin an den Arteriolen zum großen Teil durch Tonusminderung und Aktivitätsverlust aufgehoben wird.

Sidky und Bean (117) schreiben der rhythmischen Peristaltik 'pumpende Wirkung' auf die intestinale Durchblutung zu. Während einer Kontraktion ist der arterielle Einfluß reduziert, und der venöse Schenkel wird ausgepreßt.

Es besteht also am Intestinaltrakt keine ausschließliche Korrelation des Gefäßwiderstandes zum Kontraktionszustand der glatten Gefäßmuskulatur, sondern es ergibt sich eine weitere Abhängigkeit von der Tonuslage und der mechanischen Spontanaktivität der Darmwand. Inwieweit diese Faktoren den Symptomenkreis des paralytischen Ileus mitbestimmen, wird diskutiert (15).

Zumindest sollte für die klinische Medikation bedacht werden, daß durch momentane Tonusänderungen der Darmwand eine Umverteilung in der intestinalen Strombahn zu erwarten ist.

Verhalten der Motilität

Das isolierte Darmsegment ist per methodem denerviert, und die Kontinuität der Reizleitung vom duodenalen Schrittmacher (53, 89, 101) unterbrochen.

Eine Unterbrechung der regelmäßigen mechanischen Abläufe am Darm, wie sie bei Versuchsbeginn auftraten, ist nach Eröffnen des Peritoneums und bei intraoperativen Manipulationen beschrieben (44). Schamaun (112) spricht von einer 'unspezifischen, reversiblen Schädigung des Reizleitungssystems'. Die baldige Restitution rhythmischer Abläufe nach 10minütiger Perfusionszeit im Organbad spricht für die hohe Autonomie der Darmmuskulatur, die unabhängig von nervaler Steuerung ist. Die überraschend geringe Streuung und Regelmäßigkeit der Kontraktionsfrequenzen, verglichen mit in vivo-Untersuchungen, konnte Hotz (58) nach Denervierung auch in situ feststellen. Allerdings können auch Irritationen der Reizleitung durch muskuläre Spannungsänderungen (47) bei in vivo längerer Überleitungsstrecke eine größere Schwankungsbreite der Kontraktionsfrequenzen bedingen.

Die Eigenfrequenz des Präparates lag mit 13 Kontr./min um 5 Kontr./min niedriger, als bei in-vivo Messungen für das obere Jejunum ermittelt wurde (100). Dieser Befund deckt sich mit in-vivo Untersuchungen nach Durchtrennung des Darmes (21, 24, 37). Danach zeigt der distale Teil einen signifikanten Frequenzabfall.

Für die klinische Verwertbarkeit könnte von Interesse sein:

1. Eine Denervierung des Darmes hat keinen Einfluß auf die Peristaltikrhythmik.
2. Nach jeder Dissektion am Darm ist mit einem Frequenzabfall im distalen Teil zu rechnen.
3. Die Autonomie des einzelnen Segmentes ist so groß, daß ein festgegebener, richtungsbestimmter mechanischer Ablauf auch nach Zerstörung der Kontinuität gegeben ist (Verwendung als antiperistaltische Zwischenschaltung).

Verhalten der Motilität in Hypothermie und Aktivierungsenergie

Untersuchungen am duodenalen Schrittmacher in Hypothermie (89) zeigen die starke Abhängigkeit frequenzgebender Mechanismen von der Temperatur. Da den Schrittmacher nur eine kürzere Refraktärzeit von den übrigen 'autonomen' Muskelfasern unterscheidet, war es nicht verwunderlich, am isolierten Präparat eine ähnliche Temperaturabhängigkeit festzustellen. Die Mechanik des Schrittmachers ist zwar noch nicht geklärt, aber eine Abhängigkeit von aktiven Leistungen an der Zellmembran ist anzunehmen. Untersuchungen am Herzmuskel (18) ergaben einen ähnlichen Wert von 16 000 cal/mol. Dieser Wert spricht für einen aktiven Vorgang (18, 19, 69, 74). Eine Aufschlüsselung der Befunde auf bioelektrische Mechanismen, d. h. auf die Abhängigkeit von ionalen Verschiebungen bzw. deren Aktivierungsenergien, wurde nicht durchgeführt, erscheint aber in diesem System möglich.

Mit der Übereinstimmung der Werte von Versuchsanfang und -ende (nach 180-minütiger Perfusion) zeigt sich, daß mit einer Hämoperfusion eines isolierten Darmsegmentes eine aktive Leistung über eine (im Extremfall 5stündige) Versuchszeit aufrecht erhalten werden kann.

BER-Depolarisation und Spikeaktivität

Die langsamen Grunddepolarisationen (BER) stellen lokale, zellgebundene Potentialschwankungen dar (112). Eine Summenableitung dieser Vorgänge, wie sie in unseren Versuchen durch die extrazelluläre Elektrode aufgezeichnet wurde, ist nur möglich, da die Muskelfasern am Darm in ihrem elektrischen Verhalten syn-

chron reagieren (12). Diese Korrelation ist durch interzelluläre Nexus möglich (6, 7). Entscheidend an diesen interzellulären Verbindungen ist ihr unterschiedliches Widerstandsverhalten. So ist R gegenüber Gleichstrom, d. h. gegenüber BER-Depolarisationen, sehr klein, so daß sie ohne Dekrement weitergeleitet werden (7). Ein hoher Widerstandswert für Wechselströme verhindert die Weiterleitung der biphasischen Spikeaktivitäten (7). So erklärt sich, daß die Summenableitung eine einheitliche BER-Depolarisation und aufgesetzt mehrere exzitatorische Potentiale zeigt (Abb. 9). Es ergibt sich weiter: Am Darm findet eine Korrelation der zeitlichen Abläufe statt, jedoch keine Koordination der Kontraktionsstärken.

Die BER-Schwankung wird als das Vitalitätskriterium des Darmes angesehen (112).

In den Aufzeichnungen zeigte sich, daß diese 'slow waves' auch im Stadium mechanischer Ruhe auftreten. Das vorzeitige Sistieren der Motilität bei 27 ^{o} - 28 ^{o} C bei vorhandenen BER-Depolarisationen (teilweise bis 24 ^{o} C) unterstützt die These, daß die BER-Depolarisation einen gewissen Schwellenwert erreichen muß, um eine Kontraktion auslösen zu können (22).

Motilität und Innendruck

Die Stimulation der Kontraktionsaktivität durch Änderung des intraluminalen Druckes war ausgeprägt. Bei vorhandener motorischer Aktivität ließ sich durch Innendruckschwankungen die Kontraktionsamplitude vergrößern. Nach Sistieren der Motilität in Hypothermie konnte durch intraluminale Druckänderung eine Restitution der Kontraktionen erreicht werden. Eine Neigung zu ektopischer Reizbildung und damit zu Frequenzunregelmäßigkeiten, wie sie bei Dehnungsversuchen am Herzmuskel beobachtet werden (70), konnte nicht festgestellt werden.

Durch die muskuläre Dehnung scheint an der Zellmembran eine Leitfähigkeitsänderung aufzutreten (70), die von Kaufman als spezielle Na^{+}-Permeabilitätsänderung angesehen wird. Dadurch kommt es zur Abnahme des Membranpotentiales und damit zur Vordepolarisation der Muskelzelle. Diese Vordepolarisation bedingt eine Erniedrigung des Schwellenwertes für die exzitatorische Entladung und damit für die mechanische Aktion.

Über diese 'mechano-elektrische' Koppelung kann am Darm eine Steuerung des Transportes von Darminhalt stattfinden.

Zahlreiche Versuche zur Abklärung des physiologischen Frequenzverhaltens wurden mit luft- oder wassergefüllten Ballonsonden durchgeführt (42, 128). Mit dieser Methode kann es an der Meßstelle zu plötzlichen Spannungsänderungen an der Muskulatur kommen. Unter diesen Bedingungen scheint nach unseren Befunden eine Aussage über das physiologische Ruheverhalten nur beschränkt möglich.

Pathologisches Frequenzverhalten

Frequenzhalbierung

Rinecker (102) konnte mit Dehnungsmeßstreifen postoperativ eine pathologische Frequenzhalbierung feststellen. Golenhofen (48) fand am Streifenpräparat nach Substratentzug diskontinuierliche sprunghafte Änderungen der Frequenz, wobei sich ganzzahlige Verhältnisse der Ausgangswerte einstellten. Beide vermuten, daß keine Fehlsteuerung der frequenzgebenden Mechanismen vorliegt, sondern diese Halbierung auf ein pathologisches Verhalten der Muskelzelle zurückzuführen ist. Diese Vermutung konnte in unseren Versuchen bestätigt werden.

In den Perioden mit halber Frequenz zeigte sich bei der simultanen Aufzeichnung von mechanischer und elektrischer Aktivität, daß der BER-Rhythmus unverändert in Frequenz und Amplitude vorhanden ist.

Auslösend für dieses pathologische Frequenzverhalten erscheint daher eine passagere Verlängerung der Refraktärzeit der Muskelzelle. Sie ist nicht in der Lage, beim Eintreffen der Basisvordepolarisation mit einer Kontraktion zu antworten. In diesem Stadium ist die Refraktärzeit der Kontraktionen länger als die der Periodendauer des Basisrhythmus. Diese pathologische Abweichung einer der physiologisch deckungsgleichen Mechanismen bedingt die plötzliche Halbierung der Kontraktionsfrequenz.

Bei Irritationen des Darmes (z. B. operative Traumen) kommt es nicht nur zur quantitativen Störung der regelmäßigen Funktion, sondern es können zellabhängige Frequenzirregularitäten über längere Zeit etabliert sein.

Als weitere, bisher nicht beschriebene Frequenzanomalie konnte eine, teilweise in Hypothermie auftretende, Verdoppelung der Kontraktionsfrequenz beobachtet werden. Die Kausalität dieses Verhaltens konnte nicht abgeklärt werden.

Resorptionsmessungen

Diskussion der Methode

Die Verwendung von nicht absorbierbaren Substanzen zur Beurteilung der Volumenverschiebung bei Resorptionsmessungen ist nicht neu (43, 116, 120). Eine Vielzahl dieser nicht absorbierbaren 'Volumenmarker' steht zu diesem Zweck zur Verfügung. (Hämoglobin, Inulin, Phenolrot, I^{131}-Polyvenylpyrrolidon (PVP), Indocyaningrün (ICG), Bromsulphalein (BSP), Cr^{51} - Cl_3 und Polyaethylenglykol (PEG.) In vergleichenden Untersuchungen wird ihre Verwendbarkeit diskutiert (43, 116, 120).

Als Hauptkriterien für den Gebrauch als Volumenmarker werden folgende Punkte angesehen: Die Substanz 1. darf nicht absorbierbar sein, 2. darf nicht metabolisiert werden, 3. sie muß in gleichen mäßigen Konzentrationen in der Perfusionslösung vorliegen, 4. darf nicht toxisch sein, 5. muß leicht bestimmbar sein.

Wir verwendeten C_{14}-markiertes Polyaethylenglykol (PEG), dessen Verwendbarkeit in zahlreichen Arbeiten nachgewiesen ist. PEG, mit einem mittleren Molekulargewicht von 40000, ist eine wasserlösliche Substanz (62 % des Gewichtes bei 37 °C), die nicht metabolisiert wird. Als Schwierigkeit bei der Verwendung von PEG wird die Nachweismethode (turbidometrisch nach Hyden (60)) angesehen, die wir durch Bestimmung der C 14-Aktivitäten vermeiden konnten.

Durch Kontrolluntersuchungen auf C14-Aktivitäten im zirkulierenden Blut und in der Badflüssigkeit (Lymphabstrom) konnte in unseren Versuchen die 'Nicht Absorbierbarkeit' des PEG bestätigt werden.

Bei der Auswertung der Resorptionsraten wurden keine Absolutwerte bestimmt, d. h. eine Umrechnung auf resorbierte Menge pro Mukosaoberfläche und Zeiteinheit wurde nicht durchgeführt. Die Vielzahl der Ansätze zur Berechnung eines 'Absorptionskoeffizienten' zeigt gleichzeitig die Schwierigkeit, Resorptionsver-

halten quantitativ zu erfassen (27, 50, 54, 121, 152). Die Bestimmung der aktiven Mukosaoberfläche wurde über eine Beziehung zum Körpergewicht (27), zur Darmlänge (121) zum Darmgewicht (trocken und feucht) (54) und über die Serosa-Mukosaquotienten versucht (50, 132). Die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen den Berechnungsmodellen ist beachtlich.

So erschien in einem System, in dem die Aussage über eine prozentuale, temperaturbezogene Änderung des Verhaltens gemacht werden kann, ein Einbeziehen unsicherer Größenordnungen nicht sinnvoll. Zum anderen hätte aus der temperaturunabhängigen Konstanz eines solchen 'Absorptionskoeffizienten' bei sich ändernden Parametern (Durchblutung, Grundtonus und Motilität) eine Verzerrung der Ergebnisse resultiert.

H_2O-Verschiebungen in Hypothermie

Bei der Beurteilung der Flüssigkeitsbewegungen am Darmsegment muß berücksichtigt werden, daß sämtliche gemessenen Werte nur eine Aussage über die Nettoverschiebungen zulassen. Seit den Arbeiten von Visscher et al. (125) ist bekannt, daß sich diese Nettoströme aus der Differenz zumindest zweier unidirektionaler, entgegengesetzter Flüsse zusammensetzen. Untersuchungen mit Tritiumwasser zeigten, daß diese unidirektionalen Verschiebungen eine 8 - 23mal größere Kapazität besitzen, als durch die Bestimmung der Nettowerte zu erfassen ist (121). Eine Aussage über die Kinetik der einzelnen Komponenten wurden in diesen Untersuchungen nicht gemacht.

Momentan werden 3 Arten von Mechanismen für den Transport von Flüssigkeiten am Intestinum diskutiert (51). 1. passive Diffusion bzw. Osmose, 2. aktiver Transport, 3. eine Koppelung mit anderen Flüssen.

Eine Enterosorption (Blut-Lumen Verschiebung) bei Normothermie wie sie in unseren Versuchen beobachtet wurde, ist von Kavin (71) am Rattendarm und von Vogel (126) am Meerschweinchendarm mit in-vivo Präparationen beschrieben. Ein Vergleich mit in-vitro Untersuchungen erscheint, wie zuvor diskutiert, nicht sinnvoll.

Die Umkehr der Strömungsrichtung in unseren Versuchen bei einsetzender Kühlung ist nur durch die Überlagerung zweier oder mehrerer Prozesse möglich, die unter-

schiedliche Aktivierungsenergien aufweisen.

Hypothetisch wäre es möglich, daß bei 37 °C ein aktiver Mechanismus den unidirektionalen Lumen-Blut-Fluß übertrifft, und so eine Netto Blut-Lumen-Verschiebung resultiert. Dieser aktive Transport kann in der lumenwärts gerichteten HCO_3^--Sekretion (126) ihren 'Motor' haben. Als aktiver Vorgang besitzt er einen so hohen Temperaturkoeffizienten (18, 19, 124), daß er bei sinkenden Temperaturen von dem Lumen-Blut gerichteten Diffusionsstrom, dessen Abnahme in Hypothermie geringer ist (18, 124), eingeholt wird. Daraus könnte die in Hypothermie beobachtete Lumen-Blut-Verschiebung resultieren.

Eine weitere Abklärung dieser Befunde müßte in neuen Versuchsserien angegangen werden. Jedoch erscheint das extracorporale hämoperfundierte Darmsegment für diese Fragestellung geeignet. Die gute Möglichkeit, definiert einzelne Parameter zu ändern und somit eine Separierung komplexer Vorgänge zu erreichen, erscheint gerade bei der Überlagerung mehrerer Mechanismen sinnvoll.

Galaktose- und Xyloseresorption

Sehr frühe Untersuchungen über die Resorptionsvorgänge am Darm zeigten, daß die Resorption von Glukose nicht 'ausschließlich von Diffusionsvorgängen und Osmose' abhängig sein kann (3); Auchinachie et al. (1930 (3)) konnten zeigen, daß Glukose und Xylose bei 0 °C, im Gegensatz zu 37 °C, in gleichen Mengen resorbiert werden. Er schloß daraus, daß Glukose im Gegensatz zu Xylose in Normothermie über einen aktiven Prozeß transportiert wird, der bei 0 °C zusammengebrochen ist.

Inzwischen ist ein aktiver Transport, nach der Definition von Rosenberg, für Glukose und Galaktose in zahlreichen Arbeiten bewiesen (3, 29, 41, 119).

Smyth (119) teilt die Transportprozesse in zwei Mechanismen auf, die unterschiedliche Spezifitäten aufweisen. Die 'Crane-specificity' ist für den Transport gegen einen Konzentrationsgradienten verantwortlich. Dieses Carriersystem transportiert sowohl Glukose als auch Galaktose. Bei gleichzeitigem Angebot resultiert eine Substrathemmung (29, 41, 93). Als zweiten Mechanismus bezeichnet Smyth die 'Hexokinase-specificity', über die die resorbierte Glukose metabolisiert wird.

Dieser Vorgang ist spezifisch für Glukose.

Der Mechanismus, der einen Transport gegen einen bestehenden Konzentrationsgradienten bewirkt, ist unbekannt. In-vitro Studien konnten seine Spezifität (14) und seine Kinetik (Michaelis-Menton Charakteristik) (14) nachweisen.

Wir verwendeten als aktiv transportierten Zucker Galaktose. Eine Beurteilung der Glukoseresorption ist dadurch erschwert, daß Glukose gleichzeitig resorbiertes Substrat und Energielieferant, der metabolisiert wird, ist. Anders bei der Galaktose. Eine Utilisation dieses Zuckers findet nicht statt. Ebensowenig können erhöhte endogene Konzentrationen einen intraluminal gerichteten Diffusionsstrom bewirken. Die Gewebekonzentrationen und die Menge metabolisierter Galaktose kann vernachlässigt werden (29). Die Galaktoseresorption kann als repräsentativ für eine aktive Transportleistung der Mukosa angesehen werden (29).

In unseren Versuchen zeigte sich die Brauchbarkeit der Arrhenius'schen Zahl für die Beurteilung von Resorptionsvorgängen am Intestinum. Die starke Abnahme der Resorptionsleistung in Hypothermie weist diesen Prozeß als einen aktiven, energieabhängigen Vorgang aus. Mit einem μ von 16164 cal/mol ergibt sich ein Wert, der in der Literatur auch für aktive Vorgänge an anderen Organen beschrieben ist (18, 19, 69, 74). Eine Abnahme der resorptiven Kapazität nach 3stündiger Perfusion liegt in der Alterung des Präparates begründet, erscheint aber im Vergleich mit anderen Präparaten tolerabel.

Die Bestimmung der Aktivierungsenergien ermöglicht einen Vergleich der Leistungen von perfundierten und nicht perfundierten Präparaten. Am nicht durchbluteten Kaninchendarm lassen sich für die Glukoseaufnahme zwischen 40 ^{o} und 20 ^{o} C Aktivierungsenergien zwischen 10070 und 14106 cal/mol errechnen (3), d. h. in jenen Experimenten nahm die Resorptionsleistung in Hypothermie wesentlich weniger ab. Ein Verhalten, das z. B. bei einem submukosalen Substratstau während starker Aufnahme in Normothermie zu erwarten wäre.

In zahlreichen Arbeiten wird auf die Abhängigkeit der Zuckerresorption von der Na^{+}-Konzentration hingewiesen (8, 28, 32, 33, 76, 114). Weitere Untersuchungen über Transportprozesse an anderen biologischen Membranen und deren Abhängigkeit von der Na^{+}-Konzentration läßt darauf schließen, daß mit dieser Abhän-

gigkeit ein Grundphänomen des aktiven Transportes durch biologische Membranen aufgezeigt wird. Unklarheit besteht allerdings darüber, ob allein intra- bzw. extrazelluläre Anwesenheit von Na^+ oder der Na^+-Transport, als eigene aktive Leistung, maßgeblicher Parameter ist. Unbekannt ist auch, ob Na^+ nur die Bereitstellung der notwendigen Energien leite (32, 114) oder durch eine unmittelbare Reaktion mit dem beweglichen Carrier (49) den Transport durch die Membran bewirkt.

Uns erscheint mit diesem Versuchsmodell durch die Bestimmung der Aktivierungsenergie für den Na^+-Transport und den Vergleich mit den erhaltenen Werten der Galaktoseresorption eine zumindest teilweise Aufgliederung der Abhängigkeiten möglich.

Mit der Bestimmung der Xyloseresorptionswerte konnte das Verhalten eines Zukkers, der durch einen passiven, physikalischen Vorgang resorbiert wird (18, 19), untersucht werden. Die Aktivierungsenergie, mit einem Wert von μ = 2765 cal/mol deckt sich mit den Werten, die für Diffusionsvorgänge an einer Membran gefunden werden (18). In den Versuchen zeigte sich allerdings, daß die Xyloseresorption in bedeutend stärkerem Maße als es bei der Galktoseresorption zu beobachten war, durch die Alterung des Präparates beeinflußt wurde. Ein Einströmen von der Blutseite ins Lumen ist bei den geringen Konzentrationen im Blut auszuschließen.

Keine der für Untersuchungen am Intestinaltrakt eingeführten Methoden kann für sich allein zur umfassenden Abklärung aller Fragen führen. Die einzelnen Fragestellungen müssen durch unterschiedliche Versuchsansätze eingegrenzt werden. Versuchsmodelle, sei es in-vivo oder in-vitro, können unter Berücksichtigung der jeweiligen Nachteile und Fehlermöglichkeiten nur einzelne definierte Parameter abklären. Ein Vergleich quantitativer Meßgrößen bei unterschiedlichem methodischem Ansatz zeigt sich als sehr schwierig. Sinnvoll erscheint jedoch, die Fragestellung nach Funktionsmechanismen von verschiedenen Seiten anzugehen.

Anliegen dieser Arbeit war es, die als schwierig beschriebene Hämoperfusion einer isolierten Darmschlinge mit Hilfe einer einfach zu handhabenden extracorporalen Perfusion zu ermöglichen. Mit dieser Präparation war es möglich, wesentlich längere Versuchszeiten zu erreichen, als bei nicht hämoperfundierten in-vitro Präpa-

raten. Die Tab. gibt zusammenfassend einen Überblick über wichtige Darmfunktionen während der ganzen Versuchszeit. Die gute Erhaltung der Werte beweist die Vitalität der Darmschlinge während der 3stündigen Meßzeit.

	% der Ausgangswerte nach 150 - 180 min Versuchsdauer und 37 °C
O_2-Verbrauch	89,9 ± 23,6 (%)
Gefäßwiderstand	83,9 ± 6,9 (%)
Kontraktionsfrequenz	100,8 ± 4,9 (%)
Galaktoseresorption	74,2 ± 0,9 (%)
Xyloseresorption	66,1 ± 3,5 (%)

Tab. 6 Verhalten verschiedener Organfunktionen bei Versuchsende. Angaben in Prozent der Ausgangswerte. Die Werte wurden aus allen in den Einzeldarstellungen angegebenen Versuchen berechnet. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte.

Als Vorteile der beschriebenen Methode erscheinen uns zusammenfassend:

1. Verglichen mit in-vivo Modellen die gute Kontrollmöglichkeit bei einer leicht zugänglichen Präparation. Ein leichteres Erfassen sich isoliert ändernder Parameter.

2. Die Möglichkeit der Aufklärung enger Wechselbeziehungen (z. B. Motilität/Mesenterialdurchblutung), die sich in-vivo schwierig gestaltet (65, 75).

3. Das gegenüber nicht hämoperfundierten in-vitro-Präparaten ausgeglichene metabolische Verhalten, das längere Versuchszeiten zuläßt.

4. Bei Resorptionsmessungen das Vermeiden unphysiologischer Substratwege und die Verhinderung eines den Meßvorgang verfälschenden Substratstaues in der Mukosa.

5. Die Möglichkeit durch sequentiale Untersuchungen während der 3stündigen Versuchszeit Effekte von methodisch bedingten Änderungen auf den zu untersuchenden

Vorgang zu erfassen und zu berücksichtigen. So konnte eine 'Grundfunktion des Alterungsprozesses' konstruiert werden, die dann versuchszeitabhängig die Nullinie der Meßwerte bildete (Berechnung bei der Galaktoseresorption beschrieben). Durch den Vergleich der weit auseinanderliegenden Anfangs- und Endwerte liefert jede einzelne Präparation ihre eigene methodische Kontrolle.
Somit erscheint uns die extracorporale Hämoperfusion einer isolierten Darmschlinge eine brauchbare Methode zur Untersuchung der Zusammenhänge verschiedener Darmfunktionen, die bei einem größeren Spektrum von Experimenten Anwendung finden könnte.

Zusammenfassung

1. Beschrieben wird die Methodik einer extracorporalen autologen Hämoperfusion eines isolierten Darmsegmentes. An der Präparation wurden zur methodischen Kontrolle Kreislauf- und Blutserumwerte bestimmt. Die Motilität wurde mittels Elektromyographie, Innendruckmessung und extraluminalen Dehnungsmeßstreifensonden registriert. Gleichzeitig wurden Resorptionsfunktionen unter Berücksichtigung der Wasserverschiebung durch einen C^{14}-markierten Volumenmarker untersucht.

2. Während der 3stündigen Hämoperfusion blieben die Serumwerte für Glukose, Laktat, Pyruvat, Osmolarität, Na^+, K^+ und der pH im Toleranzbereich. Der O_2-Verbrauch betrug bei Versuchsbeginn in Normothermie 1,15 ml/min/100 g Feuchtgewicht und erreichte bei Versuchsende 90 % dieses Ausgangswertes.

3. Der Gefäßwiderstand betrug bei Versuchsende 84 % des Anfangswertes. In der zwischenzeitlichen hypothermen Versuchsperiode stieg der Widerstandswert des Präparates auf 220 % des Ausgangswertes. Peristaltische Spontanmotilität führte zu synchronen Widerstandserhöhungen bis 15 %.

4. Die Motilität des isolierten Präparates war durch Innendruckveränderungen stimulierbar. Bei Abkühlung erlosch sie reversibel bei 27 °C. Der Kontraktionsfrequenz/Temperaturgang ergab gemäß der Arrhenius'schen Gleichung eine Kontraktionsfrequenz-Aktivierungsenergie von 15500 cal/mol. Die Kontraktionsfrequenzen nach 3stündiger Perfusionszeit entsprachen den Ausgangswerten.

5. In einigen Versuchen trat zeitweise ein pathologisches Frequenzverhalten auf, wobei es zu einer passageren Frequenzhalbierung kam. In diesen Fällen führte nur jede 2. BER-Depolarisation zu einer Kontraktion.

6. Die Richtung des H_2O-Nettoflusses kehrte sich in Hypothermie um. Dies weist auf unterschiedliche Aktivierungsenergien der beiden unidirektionalen Komponenten hin. Die Aktivierungsenergie der D-Xyloseresorption betrug 2800 cal/mol. Die Aktivierungsenergie der D-Galaktoseresorption betrug 16200 cal/mol. In der Literatur erwähnte Aktivierungsenergien des aktiven Hexosetransportes am nicht hämoperfundierten Präparat sind um 20 % kleiner.

Literaturverzeichnis

1. AGAR, W. T., HIRD, F. J. R., and SIDHU, G. S.: The uptake of amino acids by the intestine. Biochem. et Biophys. Acta 14, 80 (1954)

2. ALVAREZ, W. C.: An introduction to gastroenterology. 4th. Ed. New York, Hoeber 1948

3. AUCHINACHIE, D. W., MACLEOD, J. J. R., and MAGEE, H. E.: Studies on diffusion through surviving isolated intestine. J. Physiol. 69, 185 (1936)

4. AUSTEN, W. G., and MELANGLIN, E. D.: In vitro small bowel perfusion. Surg. Forum 51, 359 (1965)

5. BAKER, R., and MENDEL, D.: The effect of cooling on intestinal blood flow in the cat. J. Physiol. 194, 27 - 28 (1967)

6. BARR, L.: Propagation in vertebrate visceral smooth muscle. J. Theoret. Biol. 4, 73 (1962)

7. BARR, L., BERGER, W., and DEWEY, M. M.: Electrical transmission at the nexus between smooth muscle cells. J. Gen. Physiol. 51, 347 (1968)

8. BARRY, R. J., EGGENTON, J., and SMYTH, D. H.: Sodium pumps in the rat small intestine in relation to hexose transfer and metabolism. J. Physiol. 204, 299 (1969)

9. BASS, P., and WILEY, J. N.: Relationship among circular and longitudinal muscle contractile force and electrical activity from the canine duodenum. Gastroenterology 46, 773 (1964)

10. BASS, P., and WILEY, J. N.: Electrical and extraluminal contractile force activity of the duodenum of the dog. Amer. J. dig. Dis. 10, 183 (1965)

11. BEAN, S. W., and SIDKY, M. M.: Effects of low O_2 in intestinal blood flow tonus and motility. Amer. J. Physiol. 189, 541 - 554 (1957)

12. BORTOFF, A.: Configuration of intestinal small waves obtained by monopolar recording techniques. Amer. J. Physiol. 213, 157 (1967)

13 BIEBL, M.: Graphische Darstellung der Darmbewegungen an der in einem Hautschlauch eventerierten Darmschlinge. Klin. Wschr. 2, 1674 (1930)

14. BIHLER, I.: Intestinal sugar transport: Ionic activation and chemical specifity. Biochem. Biophys. Acta 183, 169 (1969)

15. BOLEY, S.J., AGRAWAL, G.P., WARREN, A.R., VEITH, J.F., LEVOWITZ, B.S., TREIBER, W., DOUHHERTY, J., SCHWARZ, S.S., and GLIEDMAN, M.L.: Pathophysiologic effects of bowel distention on intestinal blood flow. Amer. J. Surg. 117, 228 - 234 (1969)

16. BORTOFF, A.: Slow potential variations of small intestine. Am. J. Physiol. 201, 203 (1961)

17. BOZLER, E.: The relation of the action potentials to mechanical activity in intestinal muscle. Amer. J. Physiol. 146, 496 (1946)

18. BRENDEL, W., ALBERS, C., und USINGER, W.: Der Kreislauf in Hypothermie. Pflügers Arch. ges. Physiol. 266, 357 (1958a)

19. BRENDEL, W., MUELLER, Ch., MESSMER, K., und REULEN, H.J.: Der klinische Tod in Hypothermie. Z. ges. exp. Med. 146, 189 (1968)

20. BÜCHER, Th., CZOCK, R., LAMPRECHT, W., and LATZKO, E.: in BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse. S. 266 Weinheim Bergstraße (1962)

21. BUNKER, C.E., and NELSON, T.S.: Use of the electroenterogram to determine pacemaker activity of the small intestine. Surg. Forum 15, 293 (1964)

22. BURNSTOCK, G., HOLMAN, M.E., PROSSNER, C.L.: Electrophysiology of smooth muscle. Physiol. Rev. 43, 482 (1963)

23. CARREL, A., and LINDBERGH, C.A.: The culture of organs. New York, Hoeber (1938)

24. CASTLETON, K.B.: An experimental study of the movements of the small intestine. Amer. J. Physiol. 107, 641 (1934)

25. CHAUDHARY, N.A., and Colonic motility: a critical review of methods and results. Amer. J. Med. 31, 86 (1961)

26. CHRISTENSEN, J., SCHEDL, M., and CLIFTON, J.: The basic electrical rhythm of the duodenum in normal human subjects and in patients with thyroid disease. J. Clin. Invest. 43, 1659 (1964)

27. CORI, C.F.: Fate of sugar in animal body, rate of absorption of hexoses and pentoses from intestinal tract. J. biol. Chem. 66, 691 (1925)

28. CRANE, R.K.: Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugar. Fed. Proc. 21, 891 (1962)

29. CRANE, R.K., and MANDELSTAM, P.: The active transport of sugar by various preparations of hamster intestine. Biochem. Biophys. Acta 45, 460 (1960)

30. CURRAN, P.F., and SOLOMON, K.: Ion and water fluxes in the ileum of rats. J. gen. Physiol. 41, 143 (1957)

31. CUTTING, W.C., DODDS, E.C., NOBLER, R.L., and WILLIAMS, P.C.: The effect of alterations in blood flow on gastric secretion. Proc. Roy. Soc. B 123, 39 - 48 (1937)

32. CZAKY, T.Z.: A possible link between active transport of electrolytes and non electrolytes. Fedn. Proc. 22, 3 (1963)

33. DARLINGTON, W.A., and QUASTEL, J.H.: Absorption of sugars from isolated surviving intestine. Arch. Biochem. 43, 194 (1953)

34. DIAMANT, N.E., and BORTOFF, A.: Nature of the intestinal slow wave frequency gradient. Amer. J. Physiol. 216, 301 (1969)

35. DIAMANT, N.E., and BORTOFF, A.: Effects of transsection on the intestinal slow-waves frequency gradient. Amer. J. Physiol. 216, 734 (1969)

36. DICKENS, F., and WEIL-MALHERBE: Metabolism of normal and tumor tissue. The metabolism of intestinal mucous membrane. Biochem. J. 35, 7 (1941)

37. DOUGLAS, D.M.: The decrease in frequency of contraction of the jejunum after transplantation to the ileum. J. Physiol. 110, 66 (1949)

38. ENGELHARDT, W. v., TOLKMITT, G., EHRLEIN, H.J., und STAHLGREN, L.H.: Ein einfaches Gerät zur induktiven Messung der Darmmotilität mit implantierten Spulen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 229 (1967)

39. FERRAR, J.T., ZWORYKIN, V.K., and BAUM, J.: Recording of intraluminal gastrointestinal pressures by radiotelemetric capsule. Science 126, 975 (1957)

40. FISHER, R.B., and PARSONS, D.S.: A preparation of surviving rat small intestine for the study of absorption. J. Physiol. 110, 36 (1949)

41. FISHER, R.B., and PARSONS, D.S.: Galactose absorption from the surviving small intestine of the rat. J. Physiol. 119, 224 (1953)

42. FORDTRAN, J.S., SOERGEL, K.H., and INGELFINGER, F.J.: Intestinal absorption of D-Xylose in man. New Engl. J. Med. 267, 274 (1962)

43. FRENCH, A.B., BROWN, I.F., GOOD, C.J., and MCLEOD, G.M.: Comparison of phenol red and polyethyleneglycol as nonabsorbable markers für the study of intestinal absorption in humans. Amer. J. dig. Dis. 13, 558 (1968)

44. FREY, S.: Experimenteller Beitrag zur Prophylaxe und Therapie der Darmlähmung. Langenbecks Arch. klin. Chir. 142, 445 (1926)

45. FRIEDMAN, G., WAYE, J., WEINGARTEN, L., and JANOWITZ, H.: The pattern of simultaneous intraluminal pressure changes in the human proximal small intestine. Gastroenterology 47, 258 (1964)

46. GOETZ, R. H., ROHMAN, M., GOETZ, V.M., and STATE, D.: Hemodynamic effects of selective pulmonary hypothermie. J. thorac. cardiovasc. Surg. 45, 574 (1963)

47. GOLENHOFEN, K.: Rhythmische Dehnung der glatten Muskulatur vom Blinddarm des Meerschweinchens. Pflügers Arch. ges. Physiol. 284, 327 (1965)

48. GOLENHOFEN, K.: Untersuchungen zur Minuten-Rhythmik der glatten Muskulatur an der isolierten Taenia coli des Meerschweinchens. Pflügers Arch. 292, 34 (1966)

49 GOLDENER, A.M., SCHULTZ, S.G., and CURRAN, P.F.: Sodium and sugar fluxes across the mucosal border of rabbit ileum. J. den. Physiol. 53, 362 (1969)

50. HABERICH, F.J.: Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm. I. Mitteilung. Z. ges. exp. Med. 148, 223 (1968)

51. HABERICH, F.J., HERZER, R., und OHM, W.: Resorptionsstudien und Sekretionsstudien am Darm. II. Mitteilung. Z. ges. exp. Med. 150, 220 - 238 (1969)

52. HADDY, F. J., CHCU, C. C., SCOTT, J. B., and DABNEY, J. M.: Intestinal vascular responses to naturally occuring vasoactive substances. Gastroenterology 52, 444 - 451 (1967)

53. HASSELBRACK, R., and THOMAS, J. E.: Control of intestinal rhythmic contractions by a duodenal pacemaker. Amer. J. Physiol. 201, 955 (1961)

54. HÄNNINEN, O.: A note on the Fisher-Parsons surface area formula in the light of mucosal fresh and dry weights of rat small intestine. Scand. J. Gastroenterology 3, 110 (1968)

55. HEHORST, J. H.: in: BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse. S. 266 Weinheim, Bergstraße (1962)

56. HERZER, R., AZIZ, O., und HABERICH, F. J.: Technik der Perfusion eines vorübergehend funktionell isolierten Dünndarmabschnittes an der wachen Ratte. Pflügers Arch. ges. Physiol. 291, R92 (1962)

57. HIGHTOWER, N. C.: Comparison of intraluminal pressures and motility patterns in the gastrointestinal tract of human beings when recorded by balloon and direct (electrical transducter) pressure systems. Fed. Proc. 11, 69 (1952)

58. HOTZ, G.: Beiträge zur Pathologie der Darmbewegungen. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 20, 257 (1909)

59. HOU-JENSEN, H. M.: Über die Anordnung der Blutgefäße im Intestinum Ileum. Anat. Entwickl. -Gesch. 1931, 94, 68 - 93 (1931)

60. HYDEN, S.: Turbidometric methods for the determination of higher polyethyleneglycols in biological materials. Kungl. Lantbr. -Högsk Ann 22, 139 (1955)

61. JACOBS, P., BOTHWELL, T. H., and CHARLTON, R. W.: Intestinal iron transport: Studies using a loop of gut with an artificial circulation. Amer. J. Physiol. 210, 694 (1966)

62. JACOBSON, E.D.: The gastrointestinal circulation. Ann. Rev. Physiol. 30, 1003 (1963)

63. JACOBSON, L.F., and NOER, R.J.: The vascular pettern of the intestinal villi in various laboratory animals and man. Anat. Rec. 114, 85 - 101 (1952)

64. JACOBY, H.J., BENETT, D.R., and BASS, P.: In vivo strain gage method for measurement of contractions and tone of gastrointestinal longitudinal and circulare muscle. Fed. Proc. 21, 261 (1962)

65. JACOBY, H.J., BASS, P., and BENETT, D.R.: In vivo extraluminal contractile force transducers for gastrointestinal muscle. J. Appl. Physiol. 18, 658 (1963)

66. JACOBY, H.J.: An extraluminal gastrointestinal smooth muscle contractile force transducers for intact unanesthetized dogs. Doctoral dissertation, University of Michigan, Ann. Habor, Mich. (1963) Dissertation Abstracts 24, 2937 (1964)

67. JOHANSON, B., and LANGSTON, J.B.: Reflex influence of mesenteric afferents on renal, intestinal and muscle blood flow and on intestinal motility. Acta Physiol. scand. 61, 400 (1964)

68. JOHNSON, P.C.: Autoregulation of intestinal blood flow. Amer. J. Physiol. 199, 311 (1960)

69. KANTER, G.S.: Renal clearance of glucose in hypothermic dogs. Amer. J. Physiol. 196, 899 (1959)

70. KAUFMANN, R., und THEOPHILE, U.: Automatie-fördernde Dehnungseffekte an Purkinje-Fäden, Papillarmuskeln und Vorhoftrabekeln von Rhesusaffen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 297, 174 (1967)

71. KAVIN, H., LEVIN, N.W., and STANLEY, M.M.: Isolated perfused rat small bowel-technic, studies of viability, glucose absorption. J. Appl. Physiol. 22, 604 (1967)

72. KAYMAKCALAN, S.: Response of the isolated intestine of normal and morphine-tolerant rats to morphine and nalorphine. Arch. Int. Pharmacodyn 151, 136 (1964)

74. KAYSER, Ch., et HIEBEL, G.: La caractèristique de temperature ou "increment thermique critique" de la frequence cardiaque et de la citesse de conduction intracardiaque au eours de l'hypothermie experimentelle profonde du rat blanc cuvarise. S. R. Soc. Biol. Paris, 147, 1626 (1953)

75. KEWENTER, J.: The vagal control of the jejunal and ileal motility and blood flow. Acta Physiol. scand. 65, suppl. 251 (1965)

76. LAUTERBACH, F.: Beziehung zwischen enteraler Resorption aktiv transportierter sowie diffundierender Substanzen und Konzentration sowie Transport von Na^+-Ionen. Biochem. Biophys. Acta 135, 256 (1967)

77. LEE, J.S.: Flows and pressures in lymphatic and blood vessels of intestine in water absorption. Amer. J. Physiol. 200, 979 (1961)

78. LEE, J.S.: Role of lymphatic system in water and solute transport from rat intestine in vitro. Q. Jl. Exp. Physiol. 54, 311 (1969)

79. LEE, J.S., and DUNCAN, K.M.: Lymphatic and venous transport of water from rat jejunum: a vascular perfusion study. Gastroenterology 54, 559 (1968)

80. LEVIN, R.J.: Techniques, terminology and parameters of intestinal absorption. Brit. Med. Bull 23, 209 (1967)

81. LILLEHEI, R.C., GOOTT, B., and MILLER, F.A.: Homografts of the small bowel. Surg. Forum 10, 197 (1959)

82. LOUCKES, H.S., QUIGLEY, J.P., and KERSEY, J.: Inductograph method for recording muscle activity, especially pyloric sphincter physiology. Amer. J. Physiol. 199, 301 (1960)

83. LUDWICK, J.R., WILEY, J.N., and BASS, P.: Extraluminal contractile force and electrical activity reserved canine duodenum. Gastroenterology 54, 41 (1968)

84. LUNDGREN, O.: Blood flow distribution and countercurrent exchange in the small intestine. Acta Physiol. scand. Suppl. 303 (1967)

85. MACKAY, R.S., and JACOBSON, B.: Endoradiosonde. Nature 179-2, 1239 (1957)

86. MENDLER, N.: Elektrolyt- und Metabolitveränderungen im Gehirn der Ratte nach Kühlung auf 4-2 °C mit einer Herz-lungenmaschine. Z. ges. exp. Med. 146, 206 (1968)

87. MESSMER, K., und SCHMIDT-MENDE, N.: Die Kältevasokonstriktion der Nierengefäße. Z. ges. exp. Med. 139, 468 (1965)

88. MILES, B.E., and CHURCHILL-DAVIDSON, H.C.: The effect of hypothermia on the renal circulation of the dog. Anesthesiology 16, 230 (1955)

89. MILTON, G.W., and SMITH, W.W.M.: The pacemaking area of the duodenum. J. Physiol. (Lond.) 132, 100 (1956)

90. NELSON, T.S.: Measurement of gastrointestinal muscular activity by multiple implanted silicon strain gages. Proc. 5th Intern. Conf. of Med. Electronics (Liège) (1963)

91. NELSON, T.S., EIGENBRODT, E.H., and KEOSHINA, L.A.: Motor responses of the canine stomach to insulin and feeding. Arch. Surg. 92, 379 (1966)

92. NELSON, T.S., EIGENBRODT, E.H., KEOSHIAN, L.A., BIMKER, C., and JOHNSON, L.: Alteration in muscular and electrical activity of the stomach following vagotomy. Arch. Surg. 94, 821 (1967)

93. NEWEY, N.: Absorption of carbohydrates. Brit. Med. Bull. 23, Sept. (1967)

94. OHNELL, R.: The artificially perfused mammalian intestine as a usefull preparation for studying intestinal absorption. J. Cell. comp. Physiol. 13, 155 (1939)

95. OHNELL, R., and HOEBER, R.: The effect of various poisons on the absorption of sugars and some other nonelectrolytes from the normal and artificially perfused intestine. J. Cell. comp. Physiol. 13, 161 (1939)

96. PARSONS, D.S.: Methods for investigation of intestinal absorption. Handbook of Physiol. Sect. 6, III, p. 1177. Washington, Amer. Physiol. Soc. (1968)

97. REEMTSMA, K., and CREECH, O.: Viscosity studies of blood, plasma, and plasma substitutes. J. Thorac. Cardiovasc. 44, 674 (1962)

98. REINKE, D.A., JACOBY, H.J., and BENETT, D.R.: Fasted and fed contractile patterns in intact unanesthetized dogs with extraluminal force transducers. Pharmacologist. 5, 275 (1963)

99. REINKE, D.A., ROSENBAUM, A.H., and BENETT, D.R.: Patterns of dog gastrointestinal contractile activity monitored in vivo with extraluminal force transducers. Amer. J. dig. Dis. 12, 113 (1967)

100. RINECKER, H., and BRENDEL, W.: Kontraktionskraft und -frequenz verschiedener Darmabschnitte des Hundes in vivo. Pflügers Archiv ges. Physiol. 290, 144 (1966)

101. RINECKER, H., CHAUSSY, CH., and BRENDEL, W.: The propagation of contractile waves from duodenum to jejunum. Pflügers Arch. ges. Physiol. 305, 210 (1969)

102.	RINECKER, H. und MENDLER, N.:	Zur quantitativen Darstellung der postoperativen Darmpaese im Tierexperiment. Z. ges. exp. Med. 145, 284 (1968)
103.	RINECKER, H., MENDLER, N., BAETHMANN, A., and BRENDEL, W.:	In vivo frequency and force of dog gastrointestinal contractile activity under pathophysiological condition s. Proc. J. U. P. S. Vol. VII (1968)
104.	ROE, J.H., and RICE, E.W.:	Photometric method for determination of free pentoses in animal tissues. J. Biol. Chem. 173, 507 (1948)
105.	ROESE, H.F.:	Methoden zum Studium der Physiologie und Pharmakologie des künstlich durchbluteten Säugetierdarms. Arch. ges. Physiol. 226, 171 (1930)
106.	ROMORINO, M.L, and COLAGRANDE, C.:	Intestinal motility: preliminary studies with telemetering capsules and synchronized fluorocinematography. Amer. J. dig. Dis. 9, 64 (1964)
107.	ROSENBAUM, A.H., REINKE, D.A., and BENETT, D.R.:	In vivo force, frequency and velocity of dog gastrointestinal contractile activity. Amer. J. dig. Dis. 12, 142 (1967)
108.	ROSENTHAL, T.B.:	The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. J. Biol. Chem. 173, 25 (1948)
109.	SALERNO, R.A., ILJIMA, K., and HEALEY, W.V.:	Extracorporeal perfusion of excised sigmoid colon segments. Surg. Gynec. Obstet. 122, 767 (1966)
110.	SALMON, P.A., GRIFFEN, W.O., and WANGENSTEEN, O.H.:	Effect of intragastric temperature changes upon gastric blood flow. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 101, 442-444 (1959)
111.	SALVIOLI, G.:	Eine neue Methode für die Untersuchung der Funktionen des Dünndarmes. Arch. Physiol. Leipzig 95, Suppl. 112 (1880)

112. SCHAMAUN, M.: Experimentelle electromyographische Untersuchungen zur Pathophysiologie der Dünndarmmotorik bei chirurgischen Krankheitsbildern.
Z. ges. exp. Med. 141, 89 (1966)

113. SCHNOHR, E.: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Peristaltik des Darmes nach Beobachtungen am Bauchfenster des Kaninchens.
Acta chir. acand. 73, 84 (1933)

114. SCHULTZ, S.G., and ZALUSKY, R.: Iontransport in isolated rabbit ileum.
II. The interaction between active sodium and active sugar transport.
J. ges. Physiol. 47, 1043 (1964)

115. SHEKHTER, I.A.: Study of duodenal motor function in normal and certain pathologic conditions using an image converter and X-ray cinematography.
Fed. Proc. 23, 758 (1964)

116. SHIELDS, R. HARRIS, J., and DAVIS, M.W.: Suitability of polyethyleneglycol as a dilution indicator in the human colon.
Gastroenterology 54, 331 (1968)

117. SIDKY, M., and BEAN, J.W.: Influence of rhythmic and tonic contraction of intestinal muscle on blood flow and blood reservoir capacity in dog intestine.
Amer. J. Physiol. 193, 386 - 392 (1958)

118. SMITH, A.W.M., CODE, C.F., and SCHLEGEL, J.F.: Simultanteous cineradiographic and kymographic studies of human gastric antral motility.
J. Appl. Physiol. 11, 12 (1957)

119. SMYTH, D.H.: Water movement across the mammalian gut. In the state and movement of water in living organism.
Symposia of the Society for experimental Biology. no XIX Cambridge, Cambridge University Press.

120. SOERGEL, K.H.: Inert markers.
Gastroenterology 54, 449 (1968)

121. SOERGEL, K.H., WHALEN, G.E., and HARRIS, J.A.: Passive movement of water and sodium across the human small intestinal mucosa. J. Appl. Physiol. 24, 40 (1968)

122. SZURSZEWSKI, J.H., and STEGGERDA, F.R.: The patterns of contraction of the circular and longitudinal muscle layers of canine small intestine following destruction of the myenteric plexus. Physiologist 9, 301 (1966)

123. TEMPLETON, R.D., and LAWSON, H.: Studies in the motor activity of the large intestine: 1. Normal motility in the dog, recorded by the tandem balloon method. Amer. J. Physiol. 96, 667 (1931)

124. THAUER, R.: Ergebnisse experimenteller Kreislaufuntersuchungen bei Hypothermie. Thoraxchir. 3,522 (1956)

125. VISSCHER, M.B., CARCO, R.H., CARR, C.W., DEAN, R.B., and ERICKSON, D.: Sodium ion movement between the intestinal lumen and the blood. Amer. J. Physiol. 141, 488 (1944)

126. VOGEL, G., PASSMANN, H., und MEYERLING, E.: Bicarbonat-Sekretion und Flüssigkeitsenterosorption längs des gesamten Dünndarmes. Pflügers Arch. ges. Physiol. 321, 259 - 273 (1970)

127. WAY, L.W., and HAWLEY, P.: Isolated perfusion of the canine Stomach. Surg. Gynec. and Obstet. 129, 1005 - 1013 (1969)

128. WHALEN, G.E., HARRIS, J.A., GEENEN, J.E., and SOERGEL, K.H.: Sodium and water absorption from the human small intestine. Gastroenterology 51, 975 (1966)

129. WILSON, T.H.: Intestinal absorption. W.B. Saunders, Philadelphia, London (1962)

130. WILSON, T.H., and WISEMAN, G.: The use of sacs of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface. J. Physiol. 123, 116 (1954)

131. WISEMAN, G.: Absorption of amino-acids using an in vitro technique. J. Physiol. 120, 63 (1953)

132. WOOD, H.O.: The surface area of the intestinal mucosa in the rat and in the cat. J. Anat. (London) 78, 103 (1944)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Brendel für die Überlassung eines Arbeitsplatzes am Institut für Chirurgische Forschung und für seine ständigen Anregungen und Hinweise im Verlauf der Arbeit.
Herrn Dr. med. H. Rinecker danke ich für die Einführung in experimentelle Arbeitsmethoden und die Unterstützung bei den Tierversuchen.
Für die Durchführung der biochemischen Untersuchungen danke ich den medizinisch-technischen Assistentinnen des Institutes.

Lebenslauf

Am 10. Januar 1945 wurde ich als erstes Kind des Dipl.-Ing. Carl-Heinz Chaussy und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Seiler, in Swinemünde geboren. Ab 1951 besuchte ich die Volksschule in Karlsruhe, anschließend das humanistische Bismarckgymnasium in Karlsruhe.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1965 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich nach 2 Semestern das Vorphysikum und nach 5 Semestern das Physikum bestand.

Während des klinischen Studiums - ebenfalls an der Universität München - erfolgten Famulaturen im Krankenhaus Rechts der Isar und an der Chirurgischen Universitätsklinik - beide in München.

Das Staatsexamen beendete ich im Dezember 1970. Seither war ich am Institut für Chirurgische Forschung an der Chirurgischen Universitätsklinik tätig.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Klinik der Universität München.